
22500735586

Dr Mc Carrin
hommage sympathique

E. G.

1

QUATRE LEÇONS

SUR LES

SÉCRÉTIONS INTERNES

DU MÊME AUTEUR

Traité élémentaire de physiologie, *quatrième édition,* 1919, 1 vol. gr. in-8° de VIII-1220 pages, avec 302 figures . . . . 35 fr.

— Traduction espagnole sur la 3e édition, Barcelone, 1914.

Les sécrétions internes, 1914, 1 vol. in-16 de 96 pages cart 2 fr.50

— Traduction anglaise, New-York, 1917.

Études de psychologie physiologique et pathologique, 1903, 1 vol. in-8° de VIII-335 pages, avec figures (épuisé) . . . . 5 fr.

Essais de philosophie et d'histoire de la biologie, 1900, 1 vol. in-18 jésus de IV-341 pages . . . . 5 fr.

QUATRE LEÇONS

SUR LES

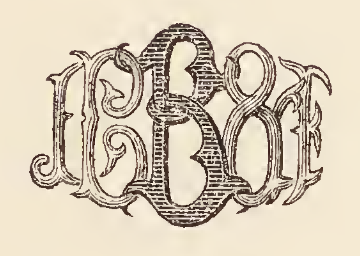
SÉCRÉTIONS INTERNES

PAR

E. GLEY

PROFESSEUR AU COLLÈGE DE FRANCE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE



PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, rue Hautefeuille, 19

—

1920

A LA MÉMOIRE

DE DEUX DES PLUS ILLUSTRES PROFESSEURS
DU COLLÈGE DE FRANCE

CLAUDE BERNARD

ET

BROWN-SÉQUARD

Je dédie ces leçons issues
de leur géniale conception
des sécrétions internes.

A

AUGUSTO PI SUÑER

Président de la « Sociedad de Biologia » de Barcelone

et a mes COLLÈGUES de cette Société

par qui j'ai eu cette occasion d'exposer

mes idées actuelles sur l'une des grandes doctrines

de la physiologie

QUATRE LEÇONS

SUR LES

SÉCRÉTIONS INTERNES

INTRODUCTION

Ces leçons ont été faites à la fin de l'année 1917, les 11, 13, 15 et 17 décembre, sur l'invitation de la Société de Biologie de Barcelone, dans l'amphithéâtre de physiologie de la Faculté de médecine de cette ville. Elles y ont reçu un accueil que l'auteur n'a pas oublié et ne saurait oublier et duquel il reste très reconnaissant à tous ses auditeurs.

Le lecteur ne doit pas s'attendre à trouver dans ces pages un exposé, même sommaire, des données acquises sur les divers organes à sécrétion interne. D'excellents ouvrages existent, par exemple le livre de Edw. Sh. Schafer, *The endocrine organs* (1),

(1) Un vol. grand in-8° de IX-156 pages. Londres, 1916.

qui présentent clairement ce tableau. On a tenté ici de montrer les directions suivies ou à suivre, de dégager les idées des recherches heureusement accomplies ou en voie sûre d'exécution, de déterminer les conditions et d'indiquer, si possible, quelques-unes des lois des phénomènes étudiés, bref de découvrir les principes qui permettent d'établir une doctrine. C'est donc là proprement une étude de physiologie générale.

Dans la première de ces leçons l'auteur a voulu, en présentant un exposé à la fois historique et critique de la doctrine des sécrétions internes, en donner une idée générale précise. La deuxième montre à quelles conditions exactes doit répondre le fonctionnement d'une glande pour que celle-ci puisse être légitimement qualifiée d'endocrine; un exemple tiré des recherches propres de l'auteur illustre cette démonstration. La troisième leçon est consacrée à la critique approfondie des méthodes trop souvent, voire communément employées dans l'investigation des sécrétions internes et, d'autre part, à l'exposé des méthodes rationnelles qui devraient être seules mises en œuvre pour cette étude. La quatrième leçon présente les résultats acquis jusqu'à ce jour ou en voie d'acquisition dans le domaine des sécrétions internes et en dégage la signification biologique. La conclusion générale est que, en dépit des fautes commises dans ces recherches, en dépit des erreurs de direction, les notions nouvelles sorties

des faits déjà obtenus constituent une véritable révolution en biologie. C'est ici le cas plus que jamais de rappeler les paroles de CLAUDE BERNARD : « Les faits sont les matériaux nécessaires; mais c'est leur mise en œuvre par le raisonnement expérimental, c'est-à-dire la théorie, qui constitue et édifie véritablement la science (1). » — «On donne généralement le nom de découverte à la connaissance d'un fait nouveau; mais je pense que c'est l'idée qui se rattache au fait découvert qui constitue en réalité la découverte (2). »

Le texte de ces leçons est à peu près le même que le texte espagnol qui a été publié dans la revue de Barcelone *Laboratorio* (numéros de janvier, février, mars et avril 1918, t. II, p. 428, 516, 614 et 698), sauf quelques additions, quelques discussions complémentaires et une bibliographie plus complète. Les additions sont à peu près exclusivement relatives à des travaux dont je n'ai pu prendre connaissance ou qui n'ont été publiés que depuis que ces leçons furent faites. Il convient de se rappeler, en effet, que ce travail a été effectué à une époque où les communications étaient difficiles entre la France et les divers pays avec lesquels elle était

(1) CLAUDE BERNARD. *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale.* Paris, J.-B. Baillière et fils, 1865, p. 47.
(2) IDEM, *Ibid.*, p. 61.

alliée ou avec les pays restés neutres durant la guerre.

On a cru bon d'ajouter des titres aux divisions principales de chacune de ces leçons. Le lecteur sait ainsi tout de suite où il va et ce qu'il trouvera.

PREMIÈRE LEÇON

LA QUESTION DES SÉCRÉTIONS INTERNES, SON ÉVOLUTION, SON ÉTAT PRÉSENT

Messieurs,

Je voudrais d'abord, dans cette première leçon, vous présenter une vue générale de la question des sécrétions internes.

Le mieux est pour cela d'en montrer le développement. Ce sera une sorte d'introduction à la fois historique et critique. Les grandes questions scientifiques et plus spécialement les questions biologiques, si complexes, ne se comprennent bien, tout de même que les êtres vivants, que si l'on en connaît l'évolution à partir de leur origine première. L'organisation d'un animal ne se comprend parfaitement que si l'on a déterminé les différentes phases de son développement, que si l'on sait comment il s'est peu à peu formé et comment il est arrivé à son état présent. De même, il est très rare qu'une question biologique ait été posée et résolue d'em-

blée; à la différence de la déesse sortie, selon la fable antique, tout armée, parfaite, du cerveau de son créateur, une découverte physiologique ne se complète et ne s'achève presque jamais que lentement et progressivement. D'où la nécessité où l'on est, pour saisir son exacte signification et sa valeur réelle, de suivre et marquer tous ses progrès.

Ainsi en va-t-il pour la question des sécrétions internes. Rien, ce me semble, ne la fait mieux connaître que l'exposé des différentes phases par lesquelles en a passé l'étude. Son développement, aussi bien, est très simple; il peut se ramener à deux grandes étapes avant la période contemporaine.

I

Les prétendus précurseurs de Claude Bernard.

C'est à deux physiologistes français, à Claude Bernard et à Brown-Séquard, que l'on doit l'introduction dans la science de la notion de sécrétion interne. Claude Bernard a trouvé le mot et la chose; il a le premier découvert une sécrétion interne et il a créé cette expression. Il est donc bien le fondateur de la doctrine. Mais il est juste de reconnaître aussi ce mérite à Brown-Séquard, parce que celui-ci a ajouté une idée nouvelle et d'importance capitale à celle qui seule avait d'abord

été conçue par CLAUDE BERNARD et que c'est à partir de ce moment que la doctrine a pris la prodigieuse extension que l'on sait. C'est pourquoi je l'ai qualifié, lui aussi, de fondateur et, en outre, d'instaurateur de la doctrine ([1]). A son tour, l'idée nouvelle, lancée par BROWN-SÉQUARD, acquit peu à peu plus de précision en même temps qu'elle se développa; et la théorie s'est complétée. Nous aurons à juger de son degré d'achèvement.

On a prétendu quelquefois que l'idée de sécrétion interne avait été émise avant CLAUDE BERNARD et j'ai moi-même parlé des « précurseurs de la doctrine » ([2]). Ce mot en réalité dépassait ma pensée. Deux remarques, en effet, s'imposent ici. La première, c'est que ces précurseurs, BORDEU, LEGALLOIS, HENLE, KÖLLIKER, n'ont rien vu de positif; ils ont émis des hypothèses et ces hypothèses n'offrent pas d'autre intérêt qu'un intérêt de curiosité historique. Rien n'illustre mieux ce que je dis ici que les textes que j'ai cités du célèbre médecin de Montpellier, de BORDEU, dans mon livre sur les *Sécrétions internes* (1914) ([3]). En science, une hypothèse, pour cesser d'être un jeu de l'esprit, doit

([1]) E. GLEY. *Les sécrétions internes*. Un vol. in-16, Paris, J.-B. Baillière et fils, 1914, p. 22 et 24.

([2]) E. GLEY. *Loc. cit.*, p. 6 et suiv.

([3]) Je n'en donnerai ici qu'un exemple. « Ce que je crois, écrit BORDEU, c'est que chaque organe... ne manque pas de répandre autour de lui, dans son atmosphère, dans son département, des exhalaisons, une odeur, des émanations qui ont pris son ton et ses allures, qui sont enfin de vraies parties de lui-même.

« ..... Examinez le sang qui revient de chaque région principale,

être soumise à des vérifications expérimentales. — La seconde remarque que je voudrais faire, plus importante, c'est qu'il ne faut pas confondre la notion de glande vasculaire sanguine (*Ductless gland* des Anglais) avec la notion de sécrétion interne. Les anatomistes qui se sont occupés des glandes ont vite constaté qu'il y a des organes qui paraissent bien être des glandes et qui cependant sont dépourvus de canal excréteur. Au début du XIX[e] siècle, cette observation a conduit BURDACH d'abord, puis J. MÜLLER et, un peu plus tard, HENLE, KÖLLIKER, d'autres encore, à supposer que le sang ou la lymphe qui viennent de ces organes clos doivent y avoir subi un changement et, déversés dans le sang de la circulation générale, le modifier lui-même peu ou prou. Mais ce ne fut là qu'une conclusion théorique, déduite d'une observation anatomique.

On sait depuis longtemps, on savait déjà, à l'époque de J. MÜLLER, que ce qui caractérise une sécrétion, c'est, dans le liquide sortant de la glande, la présence d'une ou de plusieurs substances qui ont été élaborées dans cet organe, substances pourvues de propriétés spéciales. Aucun des biologistes dont je viens de citer les noms n'a jamais eu un mot à dire des produits que les glandes

celui de la tête, de la poitrine et du bas-ventre ; il est évident que chacun d'eux a des qualités particulières qu'il a acquises dans le tissu des parties d'où il revient. » (Th. BORDEU, *Œuvres complètes*, édition RICHERAND, t. II, p. 942-943, Paris, 1818.)

sans canal excréteur livrent au sang. Ils se sont contentés d'affirmer que ces glandes, en raison même de leurs dispositions structurales, doivent modifier le sang.

Ainsi la notion anatomique de glande vasculaire n'a pas engendré la notion physiologique de sécrétion interne; celle-ci est évidemment liée à la première, mais elle n'en est pas sortie. Elle a une autre origine, une origine qui lui est propre, purement expérimentale. Et c'est pourquoi, à proprement parler, CLAUDE BERNARD n'a pas eu de véritables précurseurs.

II

L'Œuvre de Claude Bernard.

C'est en 1855 que CLAUDE BERNARD, après avoir trouvé qu'il se forme de la glycose dans le foie et démontré que ce sucre se déverse dans le sang des veines sus-hépatiques, comprenant du coup la haute signification de cette découverte, exprima pour la première fois la théorie des sécrétions internes. Par une série d'expériences mémorables, aussi logiquement conçues que rigoureusement conduites, il établit la présence constante de glycose dans le sang qui sort du foie, quelle que soit l'alimentation, l'origine hépatique de ce sucre, sa formation à partir du glycogène, sa teneur constante dans le sang artériel. La conclusion s'impo-

sait, irrésistible : puisque le sucre, formé dans le foie, passe régulièrement dans le sang, il faut le tenir pour un produit de sécrétion. C'est ce que Claude Bernard affirme dans les termes les plus nets : « On s'est fait, dit-il, pendant longtemps une très fausse idée de ce qu'est un organe sécréteur. On pensait que toute sécrétion devait être versée sur une surface interne ou externe, et que tout organe sécréteur devait nécessairement être pourvu d'un conduit excréteur destiné à porter au dehors les produits de la sécrétion. L'histoire du foie établit maintenant d'une manière très nette qu'il y a des sécrétions internes, c'est-à-dire des sécrétions dont le produit, au lieu d'être déversé à l'extérieur, est transmis directement dans le sang (1). » — « Il doit être maintenant bien établi, dit-il encore, qu'il y a dans le foie deux fonctions de la nature des sécrétions. L'une, sécrétion externe, produit la bile qui s'écoule au dehors; l'autre, sécrétion interne, forme le sucre qui entre immédiatement dans le sang de la circulation générale (2). » Quelques mois plus tard, il revient sur le même thème : « Tous les liquides que nous avons examinés jusqu'ici étaient ce qu'on appelle des liquides excrétés ou sécrétés, c'est-à-dire des liquides préparés par des organes qui puisent dans le sang les éléments de leur sécré-

(1) Claude Bernard. *Leçons de physiologie expérimentale.* Paris, 1855, t. I, p. 96.
(2) *Ibid.*, p. 107.

tion. Tous ces organes versaient au dehors du sang le produit de leur sécrétion. Mais il est une autre catégorie d'organes qui se rapprochent des organes glandulaires, avec cette différence qu'étant dépourvus de conduit excréteur, ils doivent déverser le produit de leur sécrétion dans le sang lui-même. C'est ce que nous avons désigné sous le nom de *sécrétions internes*, pour les distinguer des *sécrétions externes*, dont les produits sont versés au dehors du sang.

« Je vous ai montré que le foie établissait en quelque sorte le passage, en ce qu'il présente les deux espèces de sécrétions : celle de la bile, qui est une sécrétion externe, et celle du sucre, qui est une sécrétion interne. Les organes qui fournissent les sécrétions exclusivement internes sont la rate, le corps thyroïde, les capsules surrénales, les ganglions lymphatiques (1). »

Cette conception des sécrétions internes, telle que l'a émise CLAUDE BERNARD, provient uniquement de sa découverte de la glycémie normale. Et c'est pour cela sans doute qu'il n'a jamais considéré ces sécrétions que comme présidant à la composition du milieu intérieur, à la composition du sang. « Il est hors de doute, dit-il en 1859, que ces organes modifient le sang et qu'il se rencontre dans le sang

(1) CLAUDE BERNARD. *Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme.* Paris, 1859, t. II, p. 411-412.

qui en sort des produits qui ne se trouvaient pas à l'entrée. On peut donc considérer que c'est l'union de toutes ces sécrétions qui constitue le sang, qu'on devrait, suivant moi, considérer comme un véritable produit de sécrétion interne (1). » Il ne s'exprimera pas autrement une dizaine d'années plus tard, en 1867, dans son célèbre *Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France.* « Je pense, écrit-il en effet, que le sang, ou autrement dit le milieu intérieur organique, doit être regardé comme un produit de sécrétion des glandes vasculaires internes. Comment pourrait-il en être autrement? Si le sang était le résultat direct de l'absorption alimentaire, il devrait avoir une constitution différente chez l'herbivore et chez le carnivore, et il devrait changer de composition selon le genre de nourriture. Il conserve, au contraire, sensiblement la même constitution dans toutes les alimentations et chez les différents animaux. En outre, les principes immédiats du sang, tels que l'albumine, la fibrine, etc., ne se rencontrent point dans le canal intestinal à l'état de fibrine et d'albumine. Il faut donc que ces substances soient des produits de sécrétions d'organes ou d'éléments encore indéterminés (2). » — « Le foie glycogénique,

(1) CLAUDE BERNARD. *Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme*, Paris, 1859, t. II, p. 412.

(2) CLAUDE BERNARD. *Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France.* Paris, 1867, p. 79.

écrit-il un peu plus loin, forme une grosse glande sanguine, c'est-à-dire une glande qui n'a pas de conduit excréteur extérieur. Il donne naissance aux produits sucrés du sang, peut-être aussi à d'autres produits albuminoïdes. Mais il existe beaucoup d'autres glandes sanguines, telles que la rate, le corps thyroïde, les capsules surrénales, les glandes lymphatiques, dont les fonctions sont encore aujourd'hui indéterminées. Cependant on regarde généralement ces organes comme concourant à la régénération du plasma du sang, ainsi qu'à la formation des globules blancs et des globules rouges qui nagent dans ce liquide. D'où il résulte finalement qu'il faut considérer le sang comme un véritable milieu organique intérieur sécrété, c'est-à-dire créé par l'organisme lui-même (1). »

Veut-on encore une expression analogue de la même idée? En voici une, sous forme de définition : « Les sécrétions *internes*, écrit BERNARD, sont généralement des sécrétions nutritives qui préparent des *principes immédiats* destinés aux phénomènes de nutrition des éléments histologiques (glycogène, albumine, fibrine, etc. (2). » C'est lui qui a souligné les mots : principes immédiats.

Que ce fût là toujours la conception de CLAUDE BERNARD, j'en pourrais citer d'autres preuves,

(1) CLAUDE BERNARD. *Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France*. Paris, 1867, p. 84.
(2) *Ibid.*, p. 74.

tirées de ses *Leçons de pathologie expérimentale* de 1859-1860. Celle que je viens de produire est la dernière en date et la plus décisive, en raison de la place qu'occupe dans l'œuvre de l'illustre physiologiste son fameux *Rapport* et de l'importance qu'il y attachait lui-même. D'ailleurs, à partir de 1867, il n'est plus revenu sur ce sujet. C'est ici l'expression pour ainsi dire définitive de sa pensée.

Cette pensée n'a donc jamais varié. Pour lui, les glandes sans sécrétion extérieure déversent dans le sang les principes constitutifs de ce liquide. Ainsi, comme je l'ai dit en 1913 (1), ce que l'on doit à CLAUDE BERNARD dans ce nouveau chapitre de la physiologie qu'il a ouvert, c'est la première démonstration directe d'une sécrétion interne (passage dans le sang du sucre formé par le foie) et la conception générale de ces sécrétions comprises comme servant à maintenir la composition du sang. Aucun texte ne permet de penser qu'il ait vu autre chose dans les sécrétions internes. C'est donc à un problème chimique qu'il a ramené la recherche de leur rôle; il n'a pas cru qu'il y eût des actions physiologiques à chercher de la part du sang sorti des glandes endocrines. Aussi ne puis-je comprendre comment DASTRE (2) a été amené à dire que BER-

(1) E. GLEY. Relations entre les organes à sécrétions internes et les troubles de ces sécrétions. *Rapport au XVIIe Congrès intern. de Médecine*, Londres, 6-12 août 1913, p. 8.

(2) A. DASTRE. Les sécrétions internes. L'opothérapie. *Revue des Deux Mondes*, 1er mars 1899, p. 197-212.

NARD avait fait ressortir l'importance du rôle de ces organes non seulement pour la constitution du sang, mais aussi pour l'établissement « d'une sorte de solidarité humorale entre toutes les parties de l'organisme ». En réalité, cette idée est apparue beaucoup plus tard. Au moment où DASTRE a écrit l'article que je critique, elle avait pénétré dans tous les esprits, il semblait qu'elle fût naturellement impliquée dans la notion de sécrétion interne; de là à la reporter à l'origine même de la notion, à l'époque où BERNARD concevait celle-ci, il n'y avait qu'un pas, explicable d'ailleurs par une étude insuffisante des documents.

La vision de BERNARD n'a jamais dépassé le point que j'ai signalé tout à l'heure. Peut-être a-t-il ainsi payé en quelque sorte la rançon de sa magnifique découverte de la glycogénie animale, parce que la nature de la sécrétion hépatique, de cette sécrétion sucrée dont il venait de déterminer de toutes pièces l'origine, le mécanisme et les conditions, avait trop frappé son esprit. Le génie lui-même a des bornes; quelquefois il n'embrasse pas tout l'horizon qu'il a ouvert. Et ceci n'est pas une supposition. De cette interprétation il y a deux preuves convaincantes. La première, c'est que CLAUDE BERNARD, comme je l'ai déjà fait remarquer (1), n'a nullement saisi la signification des

(1) Voy. E. GLEY. *Rapport au Congrès intern. de Médecine*, Londres, 1913, p. 9, et *Les sécrétions internes*, Paris, 1914, p. 17.

expériences faites à côté de lui, de 1856 à 1859, sur le thyroïde et sur les surrénales, et desquelles on pouvait conclure que ces organes ont probablement une fonction sécrétoire et que les sécrétions internes doivent jouer un autre rôle encore que de maintenir la composition du sang. Il est vrai que les auteurs eux-mêmes de ces expériences n'y voyaient rien de tel. Preuve de plus que la notion de sécrétion interne était plus que méconnue, qu'elle restait ignorée. En 1856, Brown-Séquard (1) montre que l'extirpation des surrénales est mortelle et ses expériences l'amènent à la conclusion suivante : « La question relative aux fonctions des capsules surrénales revient donc à celle-ci : quelles sont les substances qui, portées à ces glandes par le sang, y sont modifiées et quels sont les produits de ces modifications que le sang emporte en sortant des capsules? » La même année 1856, Vulpian (2) constate que la coloration brun verdâtre que présente la section d'une capsule surrénale quand on la traite par le perchlorure de fer se retrouve avec le sang veineux de l'organe et il ajoute : « Ainsi serait prouvée pour la première fois, et d'une façon décisive, l'hypothèse qui regarde les capsules surré-

(1) Brown-Séquard. Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales. *Arch. générales de médecine*, 1856.

(2) Vulpian. Note sur quelques réactions propres à la substance des capsules surrénales. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 27 septembre 1856, XLIII, 663.

nales comme des glandes dites sanguines, c'est-à-dire versant directement dans le sang leur produit de sécrétion. » Mais ni Brown-Séquard ni Vulpian ne vont plus loin. D'autre part, leurs observations restent isolées et ne suscitent aucun travail, sinon, en ce qui concerne celles de Brown-Séquard, des travaux contradictoires ; je n'ai qu'à rappeler ceux de Gratiolet (1), de Philipeaux (2), etc. En 1859, Moritz Schiff fait connaître ses premières expériences sur les effets de l'extirpation du corps thyroïde et en 1862 les résultats de ses recherches sur les rapports qu'il s'efforce d'établir entre le fonctionnement de la rate et l'apparition du pouvoir protéolytique de la rate. Mais Schiff ne songe nullement à rattacher ces données à la théorie des sécrétions internes. De son côté, Claude Bernard ne s'inquiète pas davantage de la signification de tous ces faits par rapport à la conception des glandes qu'il a tout récemment émise. En 1870, Élie de Cyon trouve que le sang qui passe à travers le foie s'enrichit en urée et conclut de là que le foie forme l'urée. On sait qu'Élie de Cyon travailla ensuite dans le labo-

(1) P. Gratiolet. Sur les effets qui suivent l'ablation des capsules surrénales. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1er septembre 1856, XLIII, 468-470.

(2) M. Philipeaux. Note sur l'extirpation des capsules surrénales chez les rats albinos (*Mus ralus*). *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 10 novembre 1856, XLIII, 904-906, et 22 décembre 1856, XLIII, 1155-1156. — Ablation successive des capsules surrénales, de la rate et du corps thyroïde sur des animaux qui survivent à l'opération. *Ibid.*, 1857, XLIV, 396.

ratoire de Claude Bernard; il n'est pas possible que celui-ci ait ignoré les expériences d'un physiologiste qui vécut dans son intimité et dont il appréciait beaucoup le talent; et cependant il n'a jamais rapproché la fonction uréopoïétique du foie de la fonction glycémique.

Toutes ces remarques ne prouvent-elles pas que la notion de sécrétion interne, loin d'être utilisée, restait inconnue ? N'est-ce pas justement parce que Bernard n'en avait guère vu que le côté chimique et parce que le côté physiologique, chose singulière chez ce grand physiologiste, lui avait échappé ?

Cela est tellement vrai, — et c'est ici la seconde preuve que je voudrais invoquer à l'appui de mon interprétation de la pensée de Bernard, — que, quand celui-ci voulut déterminer toute la signification de sa découverte de la fonction glycogénique, il remarqua d'abord que cette découverte a ouvert une voie nouvelle (1), puis, l'appréciant au point de vue de la physiologie générale, il nota qu'« elle a résolu deux questions d'une grande importance » (2) : en premier lieu, elle a montré que les animaux, tout comme les végétaux, créent des principes immédiats nécessaires à leur existence; d'autre part, elle a montré que le sucre se forme chez les animaux par

(1) Voyez le *Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France*, p. 80.
(2) *Ibid.*, même page.

un mécanisme tout à fait identique à celui que l'on trouve chez les végétaux. Et c'est tout. N'y avait-il donc pas, justement du point de vue de la physiologie générale, ce grand fait à mettre en lumière des relations étroites établies, grâce à la sécrétion du sucre hépatique, entre le foie et les muscles? A la vérité, ce n'est pas CLAUDE BERNARD qui a suivi la destruction dans l'organisme du sucre sécrété par le foie. On sait que cette découverte est due à CHAUVEAU [1]. Toujours est-il cependant que jamais BERNARD n'a fait de remarque de ce genre. Le problème chimique le préoccupa trop exclusivement.

III

L'Œuvre de Brown-Séquard.

BROWN-SÉQUARD, au contraire, va voir le problème physiologique.

Avec lui tout change. La théorie, comme endormie pendant plus de trente ans, se ranime, puis évolue rapidement.

Quelle est la cause de cette renaissance ? Elle est très simple. Dans la doctrine de CLAUDE BERNARD, dans la doctrine primitive, BROWN-SÉQUARD apporte une idée nouvelle. Sans doute à beaucoup cette idée parut insuffisamment fondée, établie

(1) CHAUVEAU. Nouvelles recherches sur la fonction glycogénique. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 26 mai 1856, XLII, 1008-1012.

qu'elle était sur des expériences incomplètes, sans contre-épreuves. Mais elle n'en était pas moins neuve, l'intérêt en était saisissant; elle éveilla tout de suite l'attention générale.

Dastre (1) a tenté d'opposer l'un à l'autre sur ce point Claude Bernard et Brown-Séquard. Il a voulu diminuer le mérite de ce dernier; il a dit que l'idée des sécrétions internes ne lui est pas due, ce qui est vrai, mais il a ajouté, ce qui n'est pas exact, qu'il n'avait fait que « vulgariser dans le monde médical » une connaissance « banale parmi les physiologistes ». Assurément la notion de sécrétion interne est due, non à Brown-Séquard, mais à Claude Bernard, tout le monde le sait aujourd'hui, mais c'est moi qui l'ai le premier rappelé, et à une époque [1892 (2), 1893 (3), puis 1897 (4)] où Dastre lui-même, ancien préparateur du maître, semblait bien l'avoir oublié. Pour défendre sa thèse, il fait remarquer que Legallois avait exprimé le principe des sécrétions internes en 1801, que Claude Bernard en avait donné une démonstration positive avant 1853, que les travaux de

(1) *Loc. cit.*

(2) E. Gley. Exposé critique des recherches relatives à la physiologie de la glande thyroïde. *Arch. de physiol.*, avril 1892, p. 391.

(3) E. Gley. Conception et classification physiologiques des glandes. *Revue scientifique*, 1er juillet 1893, LII, p. 8-17.

(4) E. Gley. Exposé des données expérimentales sur les corrélations fonctionnelles chez les animaux. *L'année biologique*, 1897, I, p. 313-330.

SCHIFF, de REVERDIN, de KOCHER sur la thyroïde et ceux de J. VON MERING et MINKOWSKI sur le pancréas l'« avaient consacré définitivement ». Que d'erreurs dans cette prétendue démonstration! Dans le texte de LEGALLOIS, auquel DASTRE fait allusion et qui paraissait complètement ignoré des physiologistes quand je l'ai remis en lumière en 1897 [1], il n'est pas question des sécrétions internes, il est question des sécrétions en général dans leurs rapports avec les différences de composition des sangs veineux. Quand j'ai rappelé ce texte, j'en ai signalé moi-même toute l'importance, mais il est évident qu'on n'y saurait voir le fondement de la notion des sécrétions internes. Quant aux travaux de SCHIFF (1859 et 1884), de J.-L. REVERDIN (1882), de J.-L. et A. REVERDIN (1883), de TH. KOCHER (1883) sur la thyroïde et à ceux de VON MERING et MINKOWSKI (1889) sur le pancréas, les uns sont, il est vrai, antérieurs aux premières publications de BROWN-SÉQUARD, mais les autres, ceux de VON MERING et MINKOWSKI, sont postérieurs, et d'ailleurs ni dans les uns ni dans les autres il n'est parlé de sécrétion interne. En ce qui concerne la thyroïde, je crois bien avoir été le premier physiologiste, après que BROWN-SÉQUARD l'eût avancé hypothétiquement, à rapporter son fonctionnement, d'après des expériences positives, au mécanisme d'une

[1] In *L'Année biologique*, citée ci-dessus.

sécrétion interne [1]. Quant au pancréas, ce n'est ni VON MERING ni MINKOWSKI qui parlèrent de sécrétion interne à son sujet, c'est R. LÉPINE qui écrivit ces mots en 1891 [2]. Personne donc, à commencer par les auteurs, ne songea, avant les premières publications de BROWN-SÉQUARD, à attribuer les troubles résultant de la destruction soit de la thyroïde soit du pancréas à la suppression d'une sécrétion interne. De même il n'est pas un Traité de physiologie, avant 1893, où il soit question des sécrétions internes et de leur rôle. C'est en 1893, alors que BROWN-SÉQUARD vivait encore, que pour la première fois, dans une leçon faite à la Faculté de médecine de Paris [3], puis en 1897, dans un article de l'*Année biologique* [4], ont été remis au jour les textes montrant la part de CLAUDE BERNARD dans la découverte des sécrétions internes et dans l'établissement de la notion générale; nul jusqu'alors, et même à partir de 1889, au bruit fait par les premières expériences de BROWN-SÉQUARD,

(1) E. GLEY. Note préliminaire sur les effets physiologiques du suc de diverses glandes et en particulier du suc extrait de la glande thyroïde. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 18 avril 1891, p. 250, et *Arch. de physiol.* (*loc. cit.*).

(2) R. LÉPINE. Sur la question du ferment glycolytique. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 25 avril 1891, p. 271. Déjà en 1889 le professeur LÉPINE avait dit que le pancréas doit être considéré comme une glande vasculaire sanguine (Nouvelle théorie du diabète, *Lyon médical*, 27 décembre 1889, LXII, p. 620). Voy. aussi du même : La pathogénie du diabète. *Revue scientifique*, 28 février 1891, p. 273.

(3) E. GLEY. *Loc. cit.* (*Revue scientifique*).

(4) E. GLEY. *Loc. cit.*

ne les avait cités ([1]); ils paraissaient bien oubliés, même de DASTRE. Comment, dans ces conditions, celui-ci a-t-il pu dire que la connaissance des sécrétions internes était « banale » pour les physiologistes, si elle était ignorée des médecins ? Ignorée, elle ne l'était pas moins de ceux-là que de ceux-ci, puisque les auteurs eux-mêmes des travaux faits sur la thyroïde et sur le pancréas avant le coup de théâtre de BROWN-SÉQUARD ou à peu près en même temps n'avaient pas eu le soupçon que le rôle qu'ils découvraient à ces glandes tient à leur sécrétion interne. Quelle « consécration », pour reprendre le mot de DASTRE, auraient-ils pu donner à une doctrine qui, pour si importante qu'elle fût et si clairement qu'elle eût été énoncée par son auteur, était plus que méconnue, ignorée de tout le monde ?

Pourquoi d'ailleurs vouloir opposer CLAUDE BERNARD à BROWN-SÉQUARD, rabaisser l'un au bénéfice de l'autre ? A chacun d'eux revient une part fondamentale dans l'établissement de notre conception actuelle des sécrétions internes. J'ai montré celle de CLAUDE BERNARD. Il me reste à faire voir celle de son émule.

La raison pour laquelle BROWN-SÉQUARD peut être

([1]) Seuls, dans la période comprise entre les années 1855 et 1889, CHARLES ROBIN (*Leçons sur les humeurs normales et morbides*, 1867, p. 237; 2e édit., 1874, p. 316) et PAUL BERT, dans un livre élémentaire (*Leçons de zoologie*, 1881, p. 248 et 254), disent quelques mots des sécrétions internes et CH. ROBIN cite le nom de CLAUDE BERNARD; mais ces paroles furent sans écho. Voy. E. GLEY, *Les sécrétions internes*, Paris, 1914, p. 17-19.

considéré comme étant aussi le fondateur de la doctrine actuelle des sécrétions internes, c'est qu'il a introduit dans la notion première, telle que BERNARD l'avait conçue, une idée tout à fait nouvelle et d'une fécondité exceptionnelle; il a donc élargi et développé cette notion; de plus, cette idée en entraînait une autre, non moins importante et non moins féconde.

Par ses expériences sur l'action thérapeutique de l'extrait testiculaire et par la généralisation qu'il en fit à d'autres extraits d'organes, BROWN-SÉQUARD (1889-1891) fut conduit à cette donnée, que beaucoup d'organes sécrètent dans le sang des principes qui agissent d'une façon élective sur d'autres organes. « Ces produits solubles spéciaux, écrit-il, pénètrent dans le sang et viennent influencer, par l'intermédiaire de ce liquide, les autres cellules des éléments anatomiques de l'organisme. Il en résulte que les diverses cellules de l'économie sont ainsi rendues solidaires les unes des autres et par un mécanisme autre que par des actions du système nerveux (1) ». Ainsi, ce que BROWN-SÉQUARD a vu d'intéressant dans une sécrétion interne, c'est la production et le passage dans le sang d'une substance douée d'une action physiologique spéciale qu'elle manifeste sur tel ou tel organe.

On a beau faire observer — je l'ai remarqué moi-

(1) BROWN-SÉQUARD et D'ARSONVAL. Recherches sur les extraits liquides retirés des glandes et d'autres parties de l'organisme et sur leur emploi, en injections sous-cutanées, comme méthode thérapeutique. *Arch. de physiol.*, 1891, 5e série, III, p. 491-506; voy. p. 496.

même dès 1897 — que cette idée ne reposait que sur des expériences insuffisantes et d'abord sur une « auto-expérience » susceptible de critiques; c'est un fait que des expériences précises, réalisées par divers physiologistes, vinrent très vite, pour différentes glandes, montrer le bien-fondé et la haute importance biologique de la conception due à la hardiesse d'esprit et à l'audace expérimentale de Brown-Séquard. Aussi sa fortune fut-elle rapide.

De cette notion des excitants fonctionnels spécifiques, de ces excitants que je caractérisais comme tels en 1897 (1) et en 1899 (2), et auxquels en 1905 Starling appliqua le nom d'*hormones*, découlait nécessairement une autre idée, celle des rapports s'établissant entre deux ou plusieurs organes par l'intermédiaire d'un produit de sécrétion interne, autrement dit celle des corrélations fonctionnelles humorales. Le développement de cette notion nouvelle a naturellement été solidaire de celui de la notion des excitants fonctionnels ou hormones.

Combien s'enrichissait ainsi la doctrine des sécrétions internes ! Quelle différence entre ces idées et l'idée première de Claude Bernard ! Et, par suite, n'ai-je pas raison d'appeler Brown-Séquard l'autre fondateur et, en outre, l'instaurateur de la doctrine?

(1) In *L'année biologique*, déjà citée.

(2) E. Gley. Mécanisme physiologique des troubles vasculaires, in *Traité de pathologie générale* de Ch. Bouchard, t. III, p. 133-211; voy. p. 165-172.

Voici la preuve, en effet, preuve très simple, que tout le développement prodigieux de la question date de ses publications. Pendant plus de trente ans, la théorie des sécrétions internes de Claude Bernard, encore que fondée sur un exemple du plus haut intérêt physiologique et émise de la façon la plus nette, ne suscite point de travaux. Au contraire, à peine Brown-Séquard a-t-il exposé ses idées que les travaux, dans la direction qui vient de s'ouvrir, se pressent et s'accumulent. Et, depuis plus de vingt-cinq ans qu'il a commencé, le mouvement ne paraît pas près de s'arrêter. Qu'on me cite des doctrines physiologiques qui aient été plus fécondes.

IV

L'état présent de la question.

La notion des sécrétions internes, au fur et à mesure qu'elle s'est enrichie de faits plus nombreux, n'a pas tout de suite et parallèlement acquis plus de précision et de fermeté. Cela tient à ce qu'elle s'est encombrée d'expériences incomplètes, d'hypothèses aventurées, de vaines théories et même d'erreurs. C'est que l'expérimentation s'y est trop souvent appliquée sans pensée logique et sans méthode réfléchie, comme au hasard. Ce n'est que peu à peu que des recherches ordonnées ont été entreprises; alors, des résultats plus solides étant

acquis, se sont produites des distinctions importantes et se sont faites des classifications utiles. Notre connaissance de la question, en même temps que mieux fondée, plus réelle, est devenue plus rationnelle.

Les distinctions ont porté aussi bien sur les excitants fonctionnels spécifiques que sur les corrélations de cause humorale. Les nombreuses expériences réalisées au sujet de celles-ci comme sur ceux-là ont conduit à distinguer des hormones de nature et d'action différentes (1) et à en séparer les substances à action morphogène ou *harmozones* (2) et à répartir les corrélations en des catégories diverses (3). Au cours de ces études, il est apparu que tous les produits de sécrétion interne ne sont pas des hormones, qu'il en est qui ne se comportent point comme des excitants; les uns manifestent des actions sur les échanges matériels, les autres sur la morphogénèse, d'autres encore, et ici reparaît la notion que l'on doit à CLAUDE BERNARD, servent à maintenir la composition du milieu intérieur. De même, on remarqua que le mécanisme de toutes les corrélations n'est pas identique.

Comme je viens de le dire, ce travail n'a pas été accompli sans difficultés et ne s'est pas poursuivi

(1) Voy. E. GLEY. *Les sécrétions internes,* p. 54-63.
(2) De ἁρμόζω, régler, diriger. Voy. E. GLEY. Le néo-vitalisme et la physiologie générale. *Revue scientifique,* 4 mars 1911, XLIX, 257-265; p. 262.
(3) E. GLEY. *Traité de physiologie,* 1re édition, 1909, p. 1142-1143.

sans à-coups. Swale Vincent a remarqué avec raison (1909) que les connaissances que nous pouvons acquérir sur les sécrétions internes ne sont pas comparables en précision et en certitude à celles que nous fournit l'étude des sécrétions externes. Dans le cas de la glande sous-maxillaire, par exemple, nous sommes à même d'observer les conditions dans lesquelles les cellules glandulaires se chargent et se déchargent de leurs produits, nous savons provoquer l'écoulement de la sécrétion par des excitations nerveuses, nous savons inscrire les variations de l'afflux sanguin simultanément avec celles de la sécrétion, enfin nous pouvons déterminer une diastase dans le liquide sécrété et son action sur une catégorie d'aliments. Considérons le cas de la thyroïde ou de la surrénale : nous ne connaissons pas les changements cellulaires caractéristiques de l'acte sécrétoire, nous ne pouvons montrer qu'à l'aide de méthodes laborieuses et indirectes que la sécrétion se déverse dans le sang, où nous ne trouvons que très difficilement, si même nous l'y pouvons déceler, son produit actif. Et ceci sans doute explique que le champ des sécrétions internes soit encore encombré de tout un fatras d'expériences à peine ébauchées, d'observations insuffisantes, de suppositions inexactes, d'idées fantaisistes. Il est grand temps de débarrasser le terrain de ces matériaux inutiles ou nuisibles, si l'on veut que l'édifice en voie de construction s'élève plus facilement et

ne soit bâti qu'en pierres solides, toutes éprouvées. — Nous ferons ce travail de critique dans une leçon ultérieure (IIIe leçon). Travail quelque peu ingrat sans doute, mais nécessaire.

Auparavant, il importe de montrer par un exemple comment, de quelle façon rationnelle, doit se faire l'étude d'une sécrétion interne et à quels résultats conduit cette expérimentation logique. Ce sera l'objet de la leçon suivante.

DEUXIÈME LEÇON

LA CONDITION PHYSIOLOGIQUE NÉCESSAIRE D'UNE SÉCRÉTION INTERNE

DÉMONSTRATION
PAR L'EXPOSÉ DE FAITS NOUVEAUX
CONCERNANT LA PHYSIOLOGIE DES SURRÉNALES

La conférence d'aujourd'hui est comme le nœud de ces leçons, parce qu'elle montrera, je pense, quelle doit être désormais la direction à suivre dans les investigations sur les sécrétions internes.

I

Les conditions des sécrétions internes.

Dès que la notion de sécrétion interne fut donnée, on pourrait croire que l'étude expérimentale en fut conduite conformément à la logique. Ce qu'exigeait celle-ci était en effet très simple, au moins en apparence. Supposer à une glande une fonction de sécrétion interne, c'est par définition se proposer de rechercher et de caractériser dans le sang efférent de cet organe ou dans la lymphe le produit de la

sécrétion. De fait, c'est la découverte de la glycose dans le sang des veines sus-hépatiques qui mena tout droit Claude Bernard à la conception des glandes à sécrétion interne. Mais j'ai déjà dit que ces expériences et l'idée qui en sortit ne servirent ni d'exemple ni de type. Et quand, trente-cinq ans plus tard, reparut la question des sécrétions internes, ce fut d'abord sur de tout autres bases que sur la recherche des produits spécifiques dans les sangs veineux glandulaires qu'on en reprit l'étude.

Deux méthodes principales furent alors mises en œuvre : la première consiste dans l'observation des phénomènes de déficit consécutifs à l'extirpation des organes dont on veut explorer le rôle; et la seconde dans l'observation des effets physiologiques consécutifs à l'injection des extraits de ces mêmes organes. Ces deux méthodes ont été largement employées. La raison en est sans doute qu'elles sont d'un emploi facile, en regard surtout des difficultés que présentent les expériences qui ont pour but d'obtenir du sang veineux d'une glande comme la surrénale ou la thyroïde, puis de déterminer exactement les propriétés de ce sang. Quoi qu'il en soit, elles ont donné des résultats dont nous aurons à examiner la valeur. Ce n'est en tout cas qu'ultérieurement que de rares chercheurs, revenant à la méthode originellement suivie par Claude Bernard, recueillirent, dans des conditions diverses, le sang veineux de quelques organes glandulaires

et tâchèrent d'y déceler une propriété physiologique. Ces essais restèrent isolés.

Il y a quatre ans, en 1913, coordonnant ces tentatives ainsi que celles faites dans d'autres directions, j'ai montré qu'il est un critérium qui permet de reconnaître sûrement si une glande doit être considérée comme endocrine et à la fois de découvrir son rôle. C'est le critérium des trois conditions. Trois conditions, ai-je dit (¹), déterminent une sécrétion interne : la première, *histologique*; la deuxième, *chimique*, et la troisième, *physiologique*.

1° Les glandes sans conduit excréteur sont pénétrées par de nombreux vaisseaux sanguins et leurs éléments cellulaires sont ordonnés par rapport aux vaisseaux efférents.

2° On doit pouvoir déceler chimiquement dans le sang veineux de ces organes un produit spécifique.

3° Le sang veineux de ces organes doit posséder des propriétés physiologiques qui se manifestent quand on l'injecte en quantité suffisante à un autre animal.

Or, la preuve histologique, à elle seule, est insuffisante pour que l'on puisse affirmer la nature endocrine d'une glande et, en tout cas, n'apprend rien sur la fonction de cette glande. La preuve chimique, pour des raisons d'ordre technique, peut

(¹) *Rapport au XVIIe Congrès intern. de Médecine*, Londres, 6-12 août 1913, p. 17. Voy. aussi *Les sécrétions internes*, Paris, J.-B. Baillière et fils, 1914, p. 31 et suiv.

être difficile à administrer. Il est bon néanmoins de remarquer que par ces deux premières conditions on est en droit de caractériser les glandes sécrétrices de matières nutritives, comme la glycose, ou de produits de déchet, comme l'urée. Mais la troisième est nécessaire quand il s'agit d'une glande sécrétrice d'hormone ou d'harmozone [1] et, de plus, bien supérieure aux deux autres. La preuve physiologique, en effet, se suffit à elle-même ; elle établit l'origine et en même temps révèle le rôle de la sécrétion. C'est pour ces raisons que, depuis quelques années, j'ai fortement soutenu la nécessité absolue pour quiconque, physiologiste ou pathologiste, s'occupe des sécrétions internes, d'entreprendre systématiquement l'étude des sangs veineux glandulaires.

De tout ce que j'ai dit alors je n'ai rien à retrancher. Mais j'ai quelque chose à ajouter.

II

La condition physiologique nécessaire.

La détermination de l'action physiologique d'un sang veineux glandulaire constitue bien la condition physiologique d'une sécrétion interne. Ce n'est là cependant qu'un premier stade.

Le produit dont on a constaté la présence dans un sang veineux, puisqu'il va agir sur un organe

[1] Sur le sens de ce mot, voy. p. 35.

plus ou moins distant de celui duquel il sort, doit, pour pouvoir exercer cette action, pénétrer dans un autre département veineux ou dans la circulation générale. Rien ne prouve *a priori* que le produit trouvé dans le sang efférent d'une glande au moment où on provoque l'activité de celle-ci passe dans la circulation générale; il peut en effet se diluer dans la masse sanguine au point de n'y plus conserver aucune action; il peut s'y détruire; il peut se décomposer dans son passage à travers les poumons, s'oxyder et par suite perdre là ses propriétés. Il faut donc que ce produit, pour être à juste titre considéré comme un produit actif spécifique, soit suivi jusque dans le sang artériel. Son passage, il est vrai, peut y être si rapide ou se faire en quantité si minime qu'il échappe par cela même aux investigations les plus minutieuses; il est vrai aussi que les substances endocrines, sitôt qu'elles sont parvenues dans le sang artériel, n'y séjournent pas, mais se fixent tout de suite sur les organes sur lesquels elles agissent, cette fixation étant la condition de leur action; d'où la difficulté soit de saisir le moment précis où on peut les trouver dans le sang aortique, soit de les y trouver en quantité suffisante à un moment donné; la nécessité s'impose alors, pour être assuré de leur destination physiologique, de les déceler dans le sang du cœur gauche.

C'est que, seule, la destination physiologique, le rôle du produit sécrété, sa fonction, pourrait-on

dire, donne vraiment la signification d'une sécrétion. Dès la première étude générale que j'ai publiée sur les glandes, en 1893 [1], j'ai soutenu cette thèse et j'ai posé ce principe comme base d'une classification des organes glandulaires. Or, en ce qui concerne les sécrétions internes, la destination se marque par le passage d'une substance spécifique du sang veineux de la glande dans le sang général, et ce ne sont que les propriétés physiologiques du sang veineux, temporairement acquises par le sang général, qui peuvent l'attester.

Il faut donc, pour caractériser une sécrétion interne, pouvoir retrouver dans le sang du cœur gauche ou dans le sang artériel un principe actif et que les propriétés de celui-ci manifestent sa présence dans ce sang.

Remarquons cependant que cette preuve physiologique peut être directe ou indirecte. Elle est directe quand on décèle dans le sang général sinon la substance même sécrétée, du moins les propriétés physiologiques caractéristiques du sang efférent de la glande. C'est ce que l'on a pu faire pour la sécrétine, par exemple. Et c'est ce qui n'est guère possible, il faut le reconnaître, que pour les produits glandulaires dont les conditions de sécrétion sont connues, au moins en partie, et dont nous savons

(1) E. Gley. Conception et classification physiologiques des glandes. *Revue scientifique*, 1er juillet 1893, LII, p. 8-17 et *Essais de philosophie et d'histoire de la biologie*, Paris, Masson et Cie, 1900, p. 123-160.

par suite provoquer la sécrétion. Il est loin d'en être ainsi pour les substances à action morphogène, les harmozones ; nous n'avons pas encore de moyens assurés de faire entrer en fonctionnement à notre guise les glandes qui les produisent, de les mettre en état de suractivité, de façon à augmenter la quantité de substance qu'elles déversent dans le sang. Aussi la preuve, en ce qui concerne les glandes morphogénétiques, est-elle indirecte ; elle consiste en ceci que, après l'extirpation d'un organe donné, on prévient le déficit de la fonction au moyen de la transplantation de tout ou partie de cet organe en un point quelconque du corps ; cette transplantation, qu'il ne faudrait pas, comme font des chirurgiens, confondre avec la greffe, n'agit qu'autant et tant que le tissu transplanté est résorbé ; et c'est dans ce fait même de la résorption avec la restauration fonctionnelle qui l'accompagne que se trouve la preuve du passage d'un produit actif dans le sang. Un exemple frappant des effets de la transplantation se voit chez les castrats qui reprennent tous les caractères de leur sexe quand on transplante sur eux la glande génitale mâle d'un animal de la même espèce ; mais le transplant finit par s'atrophier et, dès que toute sa substance a été résorbée, l'animal perd de nouveau les caractères qu'il avait récupérés et redevient un castrat [1].

[1] Voy. les expériences de PÉZARD résumées dans la dernière leçon.

Ainsi se présente ce que j'ai appelé la condition physiologique des sécrétions internes. Condition double pour ainsi dire, car elle a trait d'abord aux sangs veineux glandulaires et ensuite au sang artériel. On pourrait dire aussi qu'il y a deux conditions physiologiques, la première concernant la sécrétion même de la glande, c'est-à-dire la présence du produit de sécrétion dans le sang veineux de cette glande, et la seconde concernant la destination du produit sécrété et par conséquent sa présence dans le sang artériel. Telle est l'importance, qui ressort sans doute suffisamment de ce qui précède, de la recherche des produits endocrines dans le sang artériel, qu'on est amené à tenir cette recherche pour la condition physiologique nécessaire. La recherche dans les sangs veineux glandulaires n'est qu'une condition préliminaire.

Cette conception se fût à coup sûr déjà produite, si l'on avait donné en temps voulu à deux ou trois séries d'expériences probantes leur exacte signification, aux expériences sur le rôle du pancréas comme glande endocrine, à celles sur la fonction anticoagulante du foie, à celles sur le mécanisme humoral de la sécrétion du suc pancréatique. Je reviendrai sur tous ces faits dans la leçon suivante. Mais, quel qu'ait été leur intérêt, c'est une chose sûre qu'au point de vue doctrinal, au point de vue de la théorie des glandes endocrines, on n'en eut pas

l'intelligence complète. Et on n'en tira pas tout le profit qui se présentait. La conclusion vraie resta dans l'ombre. Il est grand temps qu'elle apparaisse maintenant dans toute son importance. C'est à quoi servira sans doute un exemple saisissant par lequel se révèlent bien et la signification et la haute valeur de la condition physiologique nécessaire d'une sécrétion interne, telle que je l'ai définie tout à l'heure et telle qu'elle doit être désormais entendue, à mon sens. On verra alors que, seule, elle permet de reconnaître le rôle réel d'un produit glandulaire et par suite de déterminer la véritable fonction d'une glande endocrine.

L'étude des glandes à sécrétion interne, faite ainsi, toutes les fois qu'il est possible, par l'exploration des propriétés des sangs veineux de ces glandes, puis du sang artériel général, est toujours laborieuse, souvent difficile et délicate, décevante même quelquefois, mais la méthode est sûre et conduit à des résultats qui ne trompent pas. Il est évidemment beaucoup plus simple et plus aisé d'injecter un extrait d'organe et d'observer les effets consécutifs à cette injection, mais, nous le verrons dans la leçon suivante, c'est là une méthode trop souvent trompeuse.

III

Exemple tiré de la physiologie des surrénales.

La physiologie des surrénales fournit présentement un exemple notable des erreurs dans lesquelles peut tomber l'expérimentation qui a négligé de suivre la voie logique.

1. La conception actuelle de la fonction des surrénales. — Les études physiologiques relatives à ces organes peuvent être réparties en trois phases, qui d'ailleurs ne se succèdent pas rigoureusement dans le temps, qui au contraire se confondent quelquefois, en ce sens que des recherches appartenant à l'une d'elles se poursuivent dans une autre. La première phase est celle des *recherches d'extirpation*, la deuxième celle des *recherches sur l'action des extraits surrénaux et de l'adrénaline*, et la troisième celle des *recherches sur les propriétés du sang veineux surrénal.*

La *phase des recherches d'extirpation* commence avec les expériences de Brown-Séquard de 1856. Dans la leçon précédente, j'ai rappelé que ces expériences étaient rapidement tombées dans l'oubli. En 1891-1892, E. Abelous et J.-P. Langlois les reprennent; c'est avec leurs travaux et avec ceux

de J.-P. Langlois (1893, 1897) que la physiologie des surrénales prend son essor. Le principal résultat obtenu durant cette période est la notion de la nécessité vitale de ces organes.

La *phase des recherches sur l'action des extraits surrénaux* s'ouvre avec la brillante découverte d'Oliver et Schafer (1894-1895) concernant l'action de ces extraits sur la pression artérielle et sur le cœur. L'importance est capitale du fait découvert par les auteurs anglais. Pour la première fois un extrait d'organe apparaissait comme doué d'une propriété physiologique spécifique, déterminant, à l'instar d'une action nerveuse, un fonctionnement; il contenait donc une substance possédant cette propriété. De fait, en 1901, Takamine isolait cette substance, l'adrénaline, qui se montrait pourvue de toutes les propriétés des extraits surrénaux telles que venaient de les déterminer non seulement Oliver et Schafer, mais aussi beaucoup d'autres physiologistes. La caractéristique de cette action, on le sait, c'est l'excitation de toutes les terminaisons du système nerveux sympathique.

La découverte d'Oliver et Schafer prit encore plus d'importance quand Cybulski (1895), puis Langlois (1897) eurent montré que le sang veineux surrénal manifeste la même action sur la pression artérielle que l'extrait surrénal. On constata ensuite ou on inféra que ce sang possède les autres propriétés des extraits surrénaux ou de l'adrénaline.

Tous ces faits furent complétés et corroborés par ceux que l'on établit par la suite et desquels il résulte que, sous l'influence de l'excitation du nerf splanchnique, il passe une plus grande quantité d'adrénaline dans le sang veineux surrénal. Ici enfin se place l'intéressante série des expériences de Cannon et de ses collaborateurs (à partir de 1911) sur les effets des excitations psychiques sur la sécrétion d'adrénaline qui, dans ces conditions, serait notablement augmentée ; ce passage d'adrénaline en excès dans le sang expliquerait la glycosurie d'origine émotive. Telle fut la *phase des recherches sur les propriétés du sang veineux surrénal.*

De cet ensemble de données expérimentales était sortie une conception séduisante et qui paraissait bien établie de la fonction surrénale : les surrénales ont pour rôle essentiel de sécréter l'adrénaline et celle-ci a pour rôle le maintien de la pression artérielle et, d'une façon générale, du tonus du système sympathique. Et les médecins firent à l'envi des applications cliniques de cette doctrine. En 1913, A. Biedl écrivait que l'entretien et la régulation d'une innervation tonique dans tout le domaine du système nerveux sympathique est une fonction de la sécrétion interne surrénale (1).

2. **Critique expérimentale du rôle attribué à l'adrénaline.** — Nous allons voir que les deux

(1) A. Biedl. *Innere Sekretion,* 2e édition, t. II, p. 30.

parties de cette conception sont dès maintenant très ébranlées.

1° C'est la seconde partie qui a été la première battue en brèche. Dès 1899, LEWANDOWSKY [1] avait vu, dans un nombre d'ailleurs restreint d'expériences (dans cinq expériences dont quatre sur le chat et une sur le chien), que l'extirpation des surrénales n'amène pas un abaissement de la pression artérielle, du moins dans un laps de temps de vingt à trente minutes. On pouvait objecter que cette durée était insuffisante. L'année suivante, L. CAMUS et J.-P. LANGLOIS [2] vérifient le fait annoncé par LEWANDOWSKY et constatent même que, six heures après la surrénalectomie double, un chien avait une pression carotidienne de 13 centimètres de mercure; ils concluent que sans doute « la sécrétion interne des capsules n'exerce aucune action sur la tonicité artérielle », mais que, comme « la sécrétion peut s'exagérer », elle peut exercer, dans des cas à déterminer, une influence importante sur la pression; et les auteurs ajoutent, et nous retrouverons bientôt cette idée, que « l'action des capsules surrénales sur la pression sanguine, au lieu d'être continue, serait seulement éventuelle ». Plus tard, d'autres expériences, faites dans le labora-

(1) M. LEWANDOWSKY. Zur Frage der inneren Sekretion von Nebenniere und Niere. *Z. für klin. Med.*, 1899, XXXVII, p. 535-546.

(2) L. CAMUS et J.-P. LANGLOIS. Sécrétion surrénale et pression sanguine. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 3 mars 1900, LII, p. 210-211.

toire de SWALE VINCENT (1) sur des animaux dont les vaisseaux surrénaux avaient été liés et sur lesquels on observait durant plusieurs heures la pression artérielle, confirmèrent les résultats de ces premières expériences de LEWANDOWSKY et de L. CAMUS et J.-P. LANGLOIS. Aussi SW. VINCENT pensa-t-il que « ces expériences paraissent montrer en définitive que l'excrétion d'adrénaline dans la circulation ne peut être regardée comme un facteur du maintien de la pression sanguine normale » (2). Mais alors, reprenant l'idée émise par L. CAMUS et J.-P. LANGLOIS, il se demande si la sécrétion surrénale ne servirait pas, dans des circonstances données, à relever la pression artérielle; et il cite à ce sujet les expériences de CANNON et DE LA PAZ, qui démontrent l'influence des émotions sur la sécrétion d'adrénaline. Ces expériences cependant ne lui paraissent pas décisives, car il ajoute : « Cette manière de voir a été très généralement acceptée, mais il serait téméraire d'affirmer qu'elle a été solidement établie (3). »

Or, voici la preuve que cette idée du rôle de l'adrénaline doit être abandonnée : l'excitabilité

(1) SW. VINCENT. Recent views as to the function of the adrenal bodies. *Endocrinology*, avril 1917, I, p. 140-149.

(2) « These experiments appear to show conclusively that the secretion of adrenin into the circulation is not to be regarded as a factor in the maintenance of the normal blood-pressure » (*loc. cit.*, p. 145).

(3) « This view has received very general approval, but it would be rest to affirm that it has been firmly established » (*loc. cit.*, p. 146).

des nerfs splanchniques n'est en effet nullement modifiée à la suite de la surrénalectomie double ou de la ligature des veines surrénales. C'est ce que nous avons vu, mon collaborateur QUINQUAUD et moi, dans de nombreuses expériences pratiquées sur le chat, sur le chien et sur le lapin (1). La fonction vaso-motrice si importante de ce nerf, que l'on avait déjà attribuée [T. R. ELLIOTT, 1912; G. von ANREP, 1912 (2)], au moins en grande partie, à la sécrétion d'adrénaline qui accompagne son excitation, est donc d'ordre purement nerveux. — Nous avons fourni une autre preuve de cette indépendance du système nerveux vaso-moteur par rapport à la sécrétion d'adrénaline en montrant que les effets vaso-moteurs de l'asphyxie ne sont point changés par l'extirpation des surrénales ou par la ligature du tronc veineux lombo-surrénal (3).

(1) E. GLEY et ALF. QUINQUAUD. Des rapports entre la sécrétion surrénale et la fonction vaso-motrice du nerf splanchnique. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 10 janvier 1916, CLXII, p. 86; La fonction des surrénales. I. Du rôle physiologique supposé de l'adrénaline. *Journ. de physiol. et de pathol. générale*, juillet 1918, XVII, p. 807-835). — Ultérieurement nous avons encore montré que, contrairement à ce qui avait été soutenu par quelques expérimentateurs, l'excitabilité des nerfs du cœur, tant accélérateurs que modérateurs, n'est nullement modifiée par la surrénalectomie double ou par la ligature des veines surrénales (voy. E. GLEY et ALF. QUINQUAUD : La fonction des surrénales. II. De la prétendue influence de l'adrénaline sur les nerfs du cœur. *Arch. néerlandaises de physiol.*, 15 novembre 1918, III, p. 1-6).

(2) T. R. ELLIOTT. The control of the suprarenal glands by the splanchnic nerves. *Journ. of physiol.*, 1912, XLIV, p. 374-409. — G. VON ANREP. On the part played by the suprarenal in the normal vascular reactions of the body. *Ibid.*, 1912, XLV, p. 307-317.

(3) E. GLEY et ALF. QUINQUAUD. La sécrétion surrénale d'adrénaline ne tient pas sous sa dépendance l'effet vaso-constricteur

Voilà donc trois séries de faits, maintien d'une pression artérielle normale après la surrénalectomie double, persistance d'action des nerfs splanchniques et des nerfs du cœur et persistance des effets du sang asphyxique après la même opération, qui ruinent la conception du rôle physiologique de l'adrénaline. On remarquera particulièrement la signification des expériences qui établissent l'autonomie du nerf splanchnique; les résultats de ces expériences sont tout à fait contraires à l'interprétation que CANNON a donnée de celles qu'il a réalisées sur l'action adrénalinogène des émotions; car les émotions ne peuvent évidemment agir sur les surrénales que par l'intermédiaire des splanchniques. S'il est vrai, comme nous l'avons montré, QUINQUAUD et moi, que ces nerfs conservent leur excitabilité après la surrénalectomie, n'est-on pas amené à penser que l'augmentation d'adrénaline constatée par CANNON n'a probablement pas la valeur qu'il suppose ? Une contre-épreuve au moins s'impose : il faudrait répéter, après ligature préa-

du sang asphyxique. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 6 janvier 1917, LXXX, p. 15-18. Ces expériences ont été confirmées par celles de G. N. STEWART et J. M. ROGOFF (The influence of asphyxia upon the rate of liberation of epinephrin from the adrenals. *Journ. of Pharmacol. and exper. Pher.*, juillet 1917, p. 49-72), qui ont montré que l'action du sang surrénal sur l'intestin ou l'utérus isolé est la même, que ce sang ait été recueilli avant ou pendant l'asphyxie. Les mêmes auteurs avaient d'ailleurs trouvé antérieurement (The spontaneous liberation of epinephrin from the adrenals. *Ibid.*, septembre 1916, VIII, p. 479-524; voy. p. 517-521) que l'asphyxie n'augmente pas l'excrétion d'adrénaline.

lable des veines surrénales [1], les expériences d'émotions provoquées.

2º La question se pose maintenant de savoir si la sécrétion d'adrénaline a bien la signification physiologique qui y est communément attribuée, si, en d'autres termes, il y a bien une adrénalinémie normale, physiologique.

Qu'il se trouve de l'adrénaline dans le sang des veines surrénales, le fait est certain. Que cette substance, dans des conditions qui ont été déterminées, s'y déverse en plus grande quantité, cela n'est pas moins certain. Mais c'est sa destination qu'il s'agit de connaître, par où se découvrira véritablement son rôle. Sa présence dans le sang veineux surrénal n'implique pas qu'elle aille exercer dans l'organisme son action élective. Encore faudrait-il s'en assurer. Il n'y a pour cela qu'un moyen. On ne sera en droit de prétendre que l'adréna-

[1] Des expériences de STEWART et ROGOFF répondent déjà à ce desideratum. Ces auteurs ont vu en effet que des chats, sur lesquels ils avaient enlevé une surrénale et coupé les nerfs de l'autre surrénale et qui, dans ces conditions, n'excrètent plus d'adrénaline, réagissent à la colère ou à la frayeur comme des chats normaux (même réaction pupillaire, mêmes réactions pilo-motrices). Voy. G. N. STEWART et G. M. ROGOFF : The spontaneous liberation of epinephrin from the adrenals. *Journ. of Pharmacol. and exper. Therap.*, septembre 1916, VIII, p. 479-524; voy. p. 510. Voy. aussi des mêmes : The alleged exhaustion of the epinephrin store in the adrenal by emotional disturbance. *Proceedings of the Soc. for exper. Biol. and Med.*, 1916, XIII, p. 184-186. Des expériences analogues sur le chien ont encore conduit STEWART et ROGOFF à la même conclusion (The influence of certain factors, especially emotional disturbances, on the epinephrin content of the adrenals. *Journ. of exper. Med.*, décembre 1916, XXIV, p. 709-738).

line, sortie de la glande, joue un rôle physiologique que si on en décèle une quantité suffisante dans le sang artériel. A côté de la condition physiologique préliminaire, présence d'un produit spécifique dans un sang veineux local, nous retrouvons donc ici ce que j'ai appelé ([1]) la condition physiologique nécessaire d'une sécrétion interne. Et cet exemple met en lumière toute l'importance de cette condition.

On a avancé qu'il existe des traces d'adrénaline dans le sang général, d'après des recherches faites surtout avec le sérum. Or, toutes les recherches faites avec le sérum doivent être considérées comme à peu près sans valeur depuis qu'on a démontré qu'au cours de la coagulation du sang il se produit des substances vaso-constrictives ([2]). D'après O'Connor, tandis que dans le plasma du sang surrénal l'adrénaline est décelable en quantité notable et peut être identifiée par différentes méthodes concordantes, il est impossible de prouver avec certitude la présence de cette substance dans le sang veineux ou artériel périphérique lorsqu'on emploie à cette recherche, au lieu du plasma, le sérum. Cependant il en a trouvé dans le plasma du sang de la veine cave, sur le lapin, de 0 mgr. 0001 à 0 mgr. 001 par centimètre

([1]) Voyez plus haut, p. 46.
([2]) Voy. J. M. O'Connor : Ueber den Adrenalingehalt des Blutes. *Archiv f. exper. Pathol. und Pharmak.*, 1912, LXVII, p. 195-232.

cube, mais dans le plasma du sang carotidien, sur le même animal, il n'a pu en déceler. CANNON et DE LA PAZ [1] n'en ont point trouvé sur le chat normal, dans le plasma du sang de la veine cave. BORBERG non plus n'en a pas trouvé [2] dans le sang du lapin. Dans le sang de l'homme BRÖKING et TRENDELENBURG [3] en ont découvert des traces, 1/2.000.000 à 1/2.500.000.— Mais la question n'est pas seulement de savoir si on peut déceler de très petites quantités d'adrénaline dans le sang général, elle est encore et surtout de savoir si ces quantités sont suffisantes pour que la substance manifeste son action physiologique. Tout est là. Or, les expériences que nous avons faites, QUINQUAUD et moi, nous permettent d'affirmer que le sang de la veine cave, à partir de l'embouchure des veines sus-hépatiques, dans quelque condition que ce soit, ne contient pas d'adrénaline ou n'en contient qu'exceptionnellement en minime quantité.

Voici en effet les expériences que nous avons systématiquement instituées [4]. Elles ont été

(1) W. B. CANNON and D. DE LA PAZ. Emotional stimulation of adrenal secretion. *Amer. Journ. of physiol.*, 1911, XXVIII, p. 64.

(2) N. C. BORBERG. Das Adrenalin und der Nachweiss desselben. *Skand. Archiv für Physiol.*, 1912, XXVII, p. 341.

(3) E. BRÖKING und P. TRENDELENBURG. Adrenalinnachweiss und Adrenalingehalt des menschlichen Blutes. *Archiv f. klin. Med.*, 1911, CIII, p. 168-187.

(4) Voy. E. GLEY et ALF. QUINQUAUD, *Journ. de Physiol. et de Pathol. générale*, 1918 (mémoire cité plus haut, p. 53).

faites sur le chien. Je les diviserai en trois séries :

1re série : On recueille 20 cc. de sang de la veine cave un peu au-dessus du point où débouche le tronc lombo-surrénal dans la cave ou, en tout cas, au-dessous des veines sus-hépatiques et on les injecte à un autre animal. La pression artérielle sur ce dernier ne change pas ou, si elle présente une élévation, celle-ci est très faible, de quelques millimètres de mercure à peine. Mais si on recueille ce même sang pendant une excitation prolongée d'un nerf splanchnique (d'une durée d'une minute au moins) et qu'on l'injecte comme précédemment à un autre animal, la pression artérielle de ce dernier s'élève de 2 à 3 ou 4 centimètres. Il résulte de ces expériences que le sang veineux cave, recueilli un peu au-dessus de l'embouchure des veines surrénales, contient de l'adrénaline après excitation du nerf splanchnique.

2e série : Il s'agit ici d'expériences tout à fait identiques à celles de la précédente série, mais dans lesquelles le sang cave est recueilli au-dessus des veines sus-hépatiques, avant et pendant l'excitation du splanchnique. Dans les deux cas, ce sang s'est montré sans effet sur la pression artérielle d'un autre animal. Quelquefois cependant on observe une réaction, mais très faible et fugace. La différence est donc très grande dans l'action

du sang veineux cave sur la pression artérielle, selon qu'il est recueilli au-dessous ou au-dessus des veines sus-hépatiques, pendant l'excitation du nerf splanchnique.

3e série : Le sang, au lieu d'être recueilli dans la veine cave, est retiré du cœur par ponction, soit du ventricule droit, soit du ventricule gauche, avant et pendant une excitation prolongée du splanchnique; puis très rapidement on injecte à un autre animal ou on réinjecte au même animal les 20 ou 40 cc. de sang obtenu dans ces deux conditions. L'un et l'autre échantillons ont été inactifs ou si, dans quelques cas, l'échantillon de sang recueilli durant l'excitation nerveuse a produit un effet, cette réaction fut aussi faible que brève ; les élévations de la pression carotidienne, observées sous cette influence, ne dépassèrent pas en effet 3 ou 4 millimètres de mercure et une durée de 4 secondes. Ce sont là des réactions pratiquement insignifiantes.

La conclusion générale de ces expériences est très simple : l'adrénaline, présente dans le sang veineux surrénal et dont la quantité, comme on le sait depuis les recherches de BIEDL, de G. DREYER et surtout de TSCHEBOKSAROFF, augmente notablement par l'excitation du splanchnique, ne se retrouve ni dans le sang de la veine cave au-dessus des veines sus-hépatiques, ni dans le sang du cœur. Elle n'est donc pas portée jusqu'aux

organes sur lesquels elle peut agir. Mais dans le trajet de la veine surrénale au cœur droit elle est détruite ou diluée à un degré tel qu'elle devient inefficace. Et ainsi il n'y a pas, à proprement parler et contrairement à l'opinion admise par presque tous les physiologistes et par les médecins, d'adrénalinémie physiologique; et l'adrénaline ne doit plus être considérée comme un produit de sécrétion vraie.

Pour ébranler les fondements des notions actuelles sur la fonction surrénale, il a suffi de quelques expériences conçues suivant la logique et d'après l'enchaînement rationnel des faits; ces expériences auraient dû être réalisées depuis longtemps. N'est-ce pas là une preuve convaincante de cette nécessité que je signalais de suivre la destination des produits sécrétés? C'est que le vrai critérium d'une fonction glandulaire est dans cette recherche. L'exemple que je viens de donner illustre singulièrement, ce me semble, la thèse que je soutiens.

3. **L'évolution de la question de la fonction surrénale.** — Trois questions resteraient à résoudre.

1° La première concerne le sort de l'adrénaline.

Qu'est-ce que devient l'adrénaline qui passe normalement dans le sang efférent des surrénales? Disparaît-elle avant d'arriver au cœur, en vertu

d'un processus chimique quelconque, d'un processus d'oxydation par exemple, ou bien est-elle simplement diluée dans la masse sanguine au point de perdre toute activité?

Sans doute l'adrénaline, ajoutée à du sang *in vitro*, ne se détruit pas. C'est ce que J.-P. LANGLOIS a vu dès 1897 dans des expériences faites avec L. CAMUS [1] : un mélange de sang et d'extrait surrénal conserve son action sur la pression artérielle après un séjour à l'étuve à 38 degrés pendant trente et quarante minutes. L'année suivante, L. CAMUS et J.-P. LANGLOIS [2] constatent que l'extrait surrénal, injecté dans un segment de vaisseau, artériel ou veineux, ou dans le canal thoracique et laissé en contact avec le sang de ce segment durant sept minutes et même seize minutes avec la lymphe du canal thoracique, manifeste son activité au bout de ce temps, dès qu'on enlève la ligature qui suspendait le passage de l'extrait dans la circulation. Cependant, on a reconnu que l'adrénaline se détruit dans le sang défibriné et plus rapidement encore dans le sang laqué; en deux heures, 0 gr. 1 de chlorhydrate d'adrénaline, ajouté à 200 cc. de sang défibriné

(1) Voy. J.-P. LANGLOIS. L'action des agents oxydants sur l'extrait de capsules surrénales. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 29 mai 1897, XLIX, p. 524-526.

(2) L. CAMUS et J.-P. LANGLOIS. De la non-destruction de l'extrait capsulaire dans le sang et la lymphe *in vivo;* modifications de son activité dans différentes conditions de circulation. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 7 mai 1898, L, p. 497-499.

de bœuf et oxygéné, disparaît presque complètement (1); et il s'agit là d'une dose énorme.

Quoi qu'il en soit d'ailleurs, cette question n'offre qu'un intérêt secondaire. Ce qui est important, c'est de savoir ce que devient l'adrénaline lancée dans la circulation. Or, des expériences de Langlois montrent que, quelle que soit la dose d'extrait surrénal injecté, l'hypertension produite ne dure jamais plus de trois minutes (2). Ainsi cette substance disparaît très rapidement du sang. C'est ce que prouvent semblablement les expériences de J. de Vos et M. Kochmann, dont voici le principe (3) : l'adrénaline est injectée dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin, puis, après un laps de temps variant de une minute et demie à dix minutes, on recueille quelques centimètres cubes de sang carotidien sur cet animal et on injecte 1 à 2 cc. de ce sang à un second lapin, dont on mesure la pression artérielle; on sait la quantité d'adrénaline que contient le sang injecté d'après un calcul très simple, puisqu'on connaît la dose injectée au premier animal et, d'autre part, la quantité totale de sang de cet animal. De ces expériences

(1) G. Embden und O. von Fürth. Ueber die Zerstörung des Suprarenins im Organismus. *Beiträge zur chem. Physiol. und Pathol.*, 1904, IV, p. 421.

(2) J.-P. Langlois. Le mécanisme de destruction du principe actif des capsules surrénales dans l'organisme. *Arch. de physiol.*, 5e série, 1898, X, p. 124-137.

(3) J. de Vos et M. Kochmann. De la rapidité avec laquelle le principe actif des capsules surrénales disparaît du sang. *Arch. internat. de pharmacodynamie*, 1905, XIV, p. 81-91.

très soigneusement faites, il est résulté que, dix minutes après l'injection intra-veineuse de la dose mortelle minima d'adrénaline et cinq à trois minutes après l'injection des deux tiers et du tiers de cette dose, on ne peut plus déceler d'adrénaline dans le sang. D'autres expériences, dues à TRENDELENBURG (1) et à JACKSON (2), il suit que, dès que l'élévation de la pression artérielle produite par une injection d'adrénaline a cessé, on ne trouve plus trace de cette substance dans le sang. Ce que corroborent des recherches de KRETSCHMER qui prouvent que l'action de l'adrénaline sur la pression artérielle ne persiste que si l'injection en est continue; il est nécessaire d'en injecter pour cela 0 mgr. 001 à 0 mgr. 002 par minute (3). Et ce fait ne concorde guère avec ce que nous savons des quantités d'adrénaline déversées dans le sang de la veine cave.

Ainsi l'adrénaline disparaît très vite du sang. Des expériences de J.-P. LANGLOIS donnent à penser que, en passant par le foie, elle peut se détruire (4). En premier lieu, l'extrait surrénal

(1) P. TRENDELENBURG. Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen Blut sowie beim Abklingen der Wirkung einer einmalingen intra-venösen Adrenalininjektion mittelst physiologischer Messmethode. *Arch. f. exper. Path. und Pharm.*, 1910, LXIII, p. 161.

(2) D. E JACKSON. The prolonged existence of adrenalin in the blood. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1909, XXIII, p. 226-245.

(3) W. KRETSCHMER. Ueber den Mechanismus der Adrenalinwirkung und dauernde Blutdrucksteigerung durch Adrenalin. *Archiv f. exper. Pathol. und Pharmak.*, 1907, LVII, p. 348.

(4) J.-P. LANGLOIS. Du foie comme organe destructeur de la substance active des capsules surrénales. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 12 juin 1897, XLVII, p. 571-575.

injecté dans une veine mésentérique provoque une élévation de la pression artérielle beaucoup moindre que celle que le même extrait détermine, quand on l'injecte dans une jugulaire; d'autre part, si on recueille le sang de la veine cave sus-diaphragmatique et en même temps d'une veine de la circulation générale après injection d'une assez grande quantité d'extrait surrénal et qu'on réinjecte ce sang à un autre animal, on voit que le sang recueilli dans la partie sus-diaphragmatique de la cave se montre moins actif que celui qui provient d'une jugulaire; enfin, après la suppression fonctionnelle du foie (1), l'action de l'extrait surrénal est plus marquée et dure plus longtemps. Je ne puis m'empêcher de rapprocher ces faits de ceux que j'ai observés avec QUINQUAUD (voy. plus haut) concernant la disparition dans la veine cave, au-dessus du foie, de l'adrénaline excrétée des surrénales.

Ici enfin doit prendre place une importante série d'expériences qui démontrent que des animaux dans le sang desquels ne se déverse plus d'adrénaline ou ne se déversent que des quantités de cette substance inappréciables pour nos procédés d'investigation les plus sensibles, restent néanmoins en parfaite santé et se comportent tout à fait comme des animaux normaux; ce sont les

(1) ATHANASIU et J. P. LANGLOIS. Du rôle du foie dans la destruction de la substance active des capsules surrénales. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 12 juin 1897. XLVII, p. 575-576.

expériences faites sur des chats sur lesquels une surrénale a été enlevée et l'autre complètement énervée [1]. Les auteurs de ces recherches remarquent d'ailleurs avec raison que la section de la moelle dorsale qui supprime toute sécrétion spontanée d'adrénaline n'est nullement incompatible avec la vie, comme le prouvent de nombreuses observations sur les animaux et sur l'homme [2].

2° Supposons admise l'opinion que nous venons de produire, à savoir qu'il n'y a pas d'adrénalinémie physiologique. Mais ne peut-on soutenir qu'il en va peut-être autrement dans des cas pathologiques, que l'adrénaline dans ces cas serait sécrétée en telle quantité par des glandes en hyperactivité qu'elle passerait alors dans la circulation générale et parviendrait à toutes les parties du système sympathique sur lesquelles elle agit électivement.

Je répondrai simplement que l'on est obligé maintenant, après nos expériences, de fournir la preuve qu'il y a une adrénalinémie pathologique, à défaut de l'adrénalinémie normale, inexistante. Et, en attendant cette preuve, ne sommes-nous pas fondés à mettre en doute les théories si sédui-

(1) G. N. STEWART and J. M. ROGOFF. Quantitative experiments on the liberation of epinephrin from the adrenal after section of their nerves, with special reference to the question whether epinephrin is indispensable for the organism. *Journ. of Pharmacol. and exper. Therap.*, juillet 1917, X, p. 1-48.

(2) G. N. STEWART and J. M. ROGOFF. The relation of the spinal cord to the spontaneous liberation of epinephrin from the adrenals. *Journ. of exper. Med.*, novembre 1917, XXVI, p. 613-636. Voy. aussi le mémoire précédemment cité des mêmes auteurs.

santes et que l'on a été si prompt à propager sur les syndromes surrénaux liés à l'hypo et à l'hyperadrénalinémie, sur le diabète surrénal, sur la pathogénie de l'athérome et sur quelques autres questions.

Déjà cependant il paraît bien peu probable qu'un excès de sécrétion d'adrénaline puisse donner lieu au diabète. Dans des recherches faites dans mon laboratoire, il y a deux ans, QUINQUAUD a démontré (1) que, sur des lapins sur lesquels les nerfs splanchniques droits ont été coupés et la veine surrénale gauche liée, la piqûre du quatrième ventricule n'en produit pas moins la glycosurie. Or, d'après la théorie en vogue, ces animaux n'auraient pas dû devenir glycosuriques; en effet, la surrénale droite, aux nerfs sectionnés, est soustraite à l'influence de la piqûre bulbaire, et la surrénale gauche, aux nerfs intacts, mais à la veine liée, si elle reçoit bien l'excitation nerveuse, ne peut déverser dans le sang l'adrénaline qu'elle excrète en excès. Déjà, d'ailleurs, les expériences de WERTHEIMER et BATTEZ sur cette même question (2) inspiraient des doutes sur la réalité du mécanisme surrénal de la piqûre diabétique. Ces auteurs, en effet, sur trente-six chats ayant subi la surrénalectomie

(1) ALF. QUINQUAUD. Relations entre la piqûre diabétique et la sécrétion d'adrénaline. *Thèse pour le doctorat en médecine*, Paris, 1915.

(2) E. WERTHEIMER et BATTEZ. Ablation des capsules surrénales et piqûre du quatrième ventricule chez le chat et chez le chien. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 4 avril 1914, LXXVI, p. 617-619.

double en un temps, avaient observé sept fois l'effet positif habituel de la piqûre du quatrième ventricule et, sur trente-cinq chiens opérés de même, neuf fois le même résultat; d'où ils avaient conclu que la question « soulève encore des objections qui demandent à être résolues ». La cause pour laquelle WERTHEIMER et BATTEZ, comme les expérimentateurs qui les ont précédés, à partir de A. MAYER [1], n'ont pas constamment obtenu l'effet positif de la piqûre du quatrième ventricule, chez les animaux surrénalectomisés, est du reste facile à découvrir. C'est celle même qui fait que l'excitation du splanchnique peut devenir inefficace à la suite de l'extirpation des surrénales, si cette opération est pratiquée hâtivement, sans de minutieuses précautions et de façon à ne pas léser le système splanchnique, comme nous l'avons montré, QUINQUAUD et moi [2]. — Des expériences plus récentes et conduites avec beaucoup de soin de STEWART et ROGOFF résolvent, je pense, la question, expériences sur des chats dont une surrénale a été enlevée et l'autre énervée [3] et qui, dans cette condition où il ne peut plus y avoir d'adrénaline en circulation, présentent néanmoins, soit sous l'influence de l'asphyxie, soit sous celle

(1) ANDRÉ MAYER. Sur le mode d'action de la piqûre diabétique. Rôle des capsules surrénales. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 30 juin 1906, LVIII, p. 1123-1124.
(2) Voy. notre mémoire cité plus haut, p. 53.
(3) Voy. plus haut, p. 66.

de l'anesthésie par l'éther, la même hyperglycémie que des animaux normaux (1). Quant à l'hyperglycémie par émotion violente, comme la frayeur, les auteurs n'ont pu l'observer et la considèrent tout au moins comme très inconstante. Quoi qu'il en soit de ce dernier point, leur conclusion paraît s'imposer, et c'est celle même à laquelle nous avaient conduits les expériences de QUINQUAUD : « Si l'adrénaline n'est pas nécessaire pour une forte et prompte augmentation du sucre du sang dans les conditions étudiées, alors les déductions faites relativement à l'importance de la sécrétion adrénalinique des surrénales dans la mobilisation du sucre ne peuvent être plus longtemps soutenues (2). »

Passons aux syndromes d'hypo et d'hyperadrénalinémie; ne devient-il pas malaisé de les conserver tels quels dans les cadres nosographiques où ils ont pris avec tant de facilité une si grande place? Si l'adrénaline ne joue guère de rôle physiologique, puisqu'elle ne passe qu'exceptionnellement et en infime quantité dans le sang de la circulation générale, l'état dit d'hypoadréna-

(1) G. N. STEWART and J. M. ROGOFF. The alleged relation of the epinephrin secretion of the adrenals to certain experimental hyperglycemias. *Amer. Journ. of physiol.*, novembre 1917, XLIV, p. 543-580.

(2) « If epinephrin is not necessary for the marked and prompt augmentation of the blood-sugar observed in the conditions studied, then the deductions which have been drawn as to the importance of the epinephrin secretion of the adrenals in the mobilization of sugar can no longer be upheld » (G. N. STEWART and J. M. ROGOFF, *loc. cit.*, p. 570).

linémie ne correspond pas à une réalité ; la quantité d'un produit fictif ne peut pas diminuer et les troubles soi-disant liés à cette diminution tiennent de toute évidence à une autre cause. Peut-être conviendrait-il de rechercher s'il existe un *hypo-surrénalisme*. En tout cas, les insuffisances du fonctionnement surrénal, si elles existent, ne paraissent pas dépendre d'une moindre sécrétion d'adrénaline. — D'autre part, en ce qui concerne l'hyperadrénalinémie, il est absolument nécessaire, si on veut justifier sa réalité, de prouver au préalable que, dans les conditions pathologiques auxquelles on croit qu'elle répond, on trouve de l'adrénaline dans le sang général, et qu'on en trouve en quantité suffisante pour provoquer les troubles qu'on prétend expliquer par là.

3° La dernière question est la plus grave. Si, dans la physiologie des surrénales, l'adrénaline, après avoir été tout, n'est plus rien ou pas grand'-chose, si elle ne doit plus être considérée vraisemblablement que comme un produit d'excrétion, sans rôle fonctionnel normal, et non comme une sécrétion, quelle est donc la fonction surrénale? Si les surrénales n'ont pas pour fonction de sécréter l'adrénaline, quels sont les produits qu'elles sécrètent? A moins qu'elles ne soient pas en réalité des organes sécréteurs et qu'elles n'agissent que *in situ*. A cette question capitale, ce sont de nouveaux travaux qui devront répondre.

Dès maintenant, n'entrevoit-on pas une voie dans laquelle s'engager? Des recherches de Biedl [1], qu'on ne peut certes encore considérer comme décisives, mais qui sont tout au moins très suggestives, encore que leurs résultats n'aient pas retenu l'attention, celle-ci étant sans doute trop exclusivement fixée sur l'adrénaline, d'autres recherches plus récentes, faites par Wheeler dans le laboratoire de Swale Vincent [2], tendent à montrer que c'est la partie corticale des surrénales et non la médullaire, qui est nécessaire à la vie. D'autre part, la corticale paraît bien être un organe élaborateur de lipoïdes et spécialement de la cholestérine, et les recherches de Chauffard et de ses élèves sur la cholestérine des surrénales et l'hypocholestérinémie dans les infections font apparaître une nouvelle fonction de ces organes. Déjà, dans mon laboratoire, R. Porak et Alf. Quinquaud ont déterminé une condition dans laquelle la cholestérine augmente dans le sang surrénal [3]. Il serait légitime, en tout cas, de poursuivre des recherches sous l'influence de cette idée directrice du rôle de la corticale surrénale.

(1) Voy. A. Biedl. *Innere Sekretion*, 2e édit., t. I, p. 374, Berlin et Vienne, Urban et Schwarzenberg, 1913.

(2) Voy. Swale Vincent. Recent views as to the function of the adrenal bodies. *Endocrinology*, avril 1917, I, p. 140-149.

(3) René Porak et Alf. Quinquaud. Teneur du sang veineux surrénal en cholestérine dans diverses conditions expérimentales. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 18 juillet 1914, LXXVII, p. 368.

TROISIÈME LEÇON

L'ORIENTATION NOUVELLE DES RECHERCHES SUR LES HORMONES ET SUR LES HARMOZONES

De ce qui a été dit dans les leçons précédentes, il ressort que l'étude des sécrétions internes devrait consister surtout dans la recherche des propriétés de chaque sang veineux glandulaire et dans la recherche dans le sang artériel de ces mêmes propriétés à un moment donné, au moment où la glande considérée entre en activité. C'est dans ce sens que doivent s'orienter actuellement les expérimentateurs.

Il s'en faut qu'il en soit ainsi. Et le fait que les physiologistes et les médecins n'ont pas obéi à la logique dans cette question a été cause de nombreuses erreurs qui ont abouti à encombrer de trop de notions non démontrées et de trop d'hypothèses la physiologie et la pathologie. Il m'a semblé qu'il était plus que temps d'insister sur les dangers des méthodes d'investigation le plus générale-

ment employées aujourd'hui et sur les moyens d'y remédier. Ce sera le sujet de cette leçon.

Trois questions principales se posent alors : 1° Comment a-t-on surtout étudié et comment étudie-t-on encore le plus fréquemment les sécrétions internes? C'est la partie critique, destructive, de la leçon; — 2° Comment doit-on les étudier pour que nos connaissances progressent réellement? C'est la partie constructive de la leçon, établie sur des exemples; — 3° L'insuffisance actuelle des moyens techniques peut nous empêcher dans quelques cas d'appliquer à l'étude que nous envisageons la méthode rationnelle; comment alors remplacer celle-ci, de façon que les résultats obtenus soient à l'abri de la critique? Nous aurons, dans cette troisième partie de la leçon, à considérer surtout où en sont nos connaissances sur les harmozones.

I

Confusion entre sécrétions internes et actions physiologiques des extraits d'organes

CRITIQUE DE LA MÉTHODE DES EXTRAITS D'ORGANES

L'étude des sécrétions internes, indépendamment des expériences de suppression brusque d'une sécrétion par l'extirpation de l'organe sécréteur, s'est faite surtout au moyen des observations

recueillies sur les effets de l'injection d'extraits des organes supposés sécréteurs.

On aurait dû s'étonner depuis longtemps de la facilité avec laquelle non seulement beaucoup de médecins, mais aussi bien des physiologistes ont considéré ces extraits d'organes comme étant de véritables substituts des sécrétions proprement dites.

Deux séries d'expériences heureuses avaient produit cette confusion, abstraction faite des expériences sur lui-même de Brown-Séquard, trop sujettes à critiques, sur l'action thérapeutique de l'extrait testiculaire. La première série est celle des expériences de G. Vassale et de E. Gley (1890, 1891) sur l'action de l'extrait de glande thyroïde chez les animaux éthyroïdés; l'injection de cet extrait atténue ou fait temporairement disparaître les troubles graves qui surviennent après l'ablation de l'appareil thyroïdien. C'était là le premier exemple de l'action spécifique d'un extrait d'organe et cet exemple est d'ailleurs presque le seul [1]. Ensuite, et très vite, plusieurs pathologistes traitèrent avec grand succès par l'administration de ces extraits le myxœdème, puis le goitre, puis ce que l'on appela plus tard les insuffisances thyroïdiennes. Et les guérisons,

(1) Exception faite de l'extrait de muqueuse duodéno-jéjunale qui contient la sécrétine et dont l'action spécifique sur la sécrétion pancréatique est classique. Exception faite aussi de l'extrait de la glande interstitielle du testicule (voy. IVe leçon).

qui se multiplièrent dès lors, d'une maladie incurable, comme le myxœdème, par l'application si simple d'une donnée physiologique, achevèrent et fortifièrent la démonstration du rôle de l'extrait thyroïdien. Aussi bien, ce traitement est-il resté le triomphe de l'opothérapie. — La seconde série d'expériences fut aussi décisive. J'ai déjà eu l'occasion de signaler toute l'importance de la découverte par OLIVER et SCHAFER de l'action cardio-vasculaire de l'extrait surrénal (1). Ce qui donna à cette découverte plus de valeur encore, ce fut la constatation que le sang surrénal possède sur la pression artérielle la même action que l'extrait. A partir de ce moment, la conviction se répandit que les extraits d'organes, d'une façon générale, contiennent le produit de sécrétion des glandes vasculaires et par conséquent peuvent être à juste titre considérés comme les représentants de la sécrétion de ces glandes. Des effets observés à la suite de l'injection d'extraits glandulaires quelconques, on se crut donc en droit de conclure au rôle physiologique des glandes.

Rien cependant n'était plus téméraire. Et, dès

(1) Voy. E. GLEY. *Les sécrétions internes*, 1914, p. 43. Voy. aussi du même auteur : Comment s'est formée et comment a évolué la notion de sécrétion interne. *Revue générale des sciences*, 30 juin 1915, XXVI, p. 372. — Telle est aussi l'opinion de SWALE VINCENT. *Internal secretion and the ductless glands*, London, Edw. Arnold, 1912 : « The remarkable discovery of Oliver and Schafer, dit-il, stimulated numerous observations upon the special physiological effects of extracts made from different organs and tissues » (p. 25).

le début de ces recherches, pour des raisons théoriques bien apparentes, quelques avertissements s'étaient fait entendre; dans mon rapport sur les sécrétions internes au XVIIe Congrès international de Médecine, à Londres, en 1913 (1), j'ai cité les réserves présentées par GLEY et par LEWANDOWSKY en 1899 contre l'emploi de la méthode des extraits d'organes, puis plus tard par M. LAMBERT, en 1907, et par BIEDL, en 1913. De son côté, en 1906, SWALE VINCENT avait fait observer qu'« il est douteux que ces résultats physiologiques ou plutôt pharmacologiques aient quelque importante valeur dans la question de la sécrétion interne des différents organes » (2).

(1) Voy. aussi E. GLEY. *Les sécrétions internes*, Paris, J.-B. Baillière et Fils, 1914, p. 43-44.

(2) « It is doubtful whether those physiological or rather pharmacological results have any very important bearing upon the question of the internal secretion of the different organs.» (SWALE VINCENT, Internal secretion and ductless glands, *The Lancet*, 11 août 1906, p. 349.) Sw. VINCENT n'a pu naturellement que persister dans cette opinion et, à plusieurs reprises, il s'est élevé avec beaucoup de force contre les erreurs auxquelles conduisait la méthode des extraits d'organes. C'est ainsi que, dans l'étude qu'il a donnée en 1910 dans les *Ergebnisse der Physiologie* (IX, S. 451-586) sur les sécrétions internes (Innere Sekretion und Drüsen ohne Ausführungsgang), il traite de « naïveté » (p. 483-485) la division des glandes endocrines en deux groupes, celui des glandes « hypertensives » et celui des glandes « hypotensives », suivant l'action de leurs extraits sur la pression artérielle (voy. plus loin, p. 84). Même attitude dans son livre *Internal secretion and the ductless glands* (Londres, 1912), qui est le développement de cette étude des *Ergebnisse*. Il critique aussi, pour des raisons identiques, la thèse d'une hormone thymique régulatrice de la pression artérielle, et fait remarquer la faiblesse des arguments de K. SVEHLA à l'appui de cette idée.

Récemment, revenant sur cette question, il dit avec un grand

Toutes ces remarques donnaient clairement à entendre que rien ne prouve *a priori* que les substances présentes dans un extrait d'organe et qui se montrent douées d'une action physiologique sont formées *in vivo* dans cet organe et passent dans le sang efférent et de là dans la circulation générale.

bon sens : « I have for some years taught any students that organs and tissues of the body yield to extract substance or substances which lower the blood-pressure. But I have warned them not to assume that this fact bears any direct interpretation in the direction of internal secretion » (Swale Vincent. The newest « hormone ». *Endocrinology*, oct.-décembre 1918, II, 420-430; cf. 424). Au point de vue auquel je me place ici, cet article contient du reste une intéressante critique et qui ne me paraît que trop justifiée, quoique très vive, d'un travail de P. Marfori « sur la fonction hormonique des ganglions lymphatiques » (*Arch. italiennes de Biol.* 1918, LXVIII, p. 113-127); de recherches sur l'action physiologique des extraits ganglionnaires, Marfori a en effet conclu à l'existence d'une hormone, qu'il décore du nom de « lymphogangline ». « Now professor Marfori appears on the scene and gives a careful account of the physiological action of extracts of lymphatic glands !... » (*loc. cit.*, p. 424). — « The lymphatic glands are not in the ordinary acceptance of the term, secreting glands. They are not formed of a highly specialized epithelium, and their structure does not suggest any kind of secretion activity. The substance yielded to extracts by a lymphatic gland is not powerful, and is not specific, but common to all organs and tissues. Reviewing the whole matter, it seems abondantly clear that there is not the slightest reason for believing that these bodies carry out any endocrine function. It follows that the term « lymphogangline » as applied to the active principle in the extracts, is both useless and dangerous, and it is to be hoped that it will not find any place in the literature » (*ibid.*, p. 428-429). Ailleurs (p. 426) il dit encore, — et l'on remarquera la justesse de l'observation à laquelle les inventeurs d'hormones n'ont jamais pensé ou n'ont jamais fait la moindre attention— : si l'on était fondé à reconnaître une fonction de sécrétion interne à toutes les parties du corps, par ce seul fait que des extraits de ces parties manifestent des propriétés physiologiques, « these observers might have already named a whole series of « hormones » — « nervine », « musculine », « jecorine », « testine », « ovarine », and so on. »

Ces avertissements ne furent point écoutés. A quelques exceptions près et dont l'intérêt et la force démonstrative, quoique très grands, ne suscitèrent pas d'imitation, l'étude des sécrétions internes, par une singulière aberration expérimentale, pendant longtemps se réduisit surtout à l'étude des propriétés des extraits d'organes.

Récemment encore, l'auteur d'un livre apprécié sur les sécrétions internes n'hésita pas à dire que l'on peut « considérer chaque extrait d'organe comme équivalant à la sécrétion interne totale de la glande (1) ». Que d'erreurs et que d'hypothèses ont ainsi encombré et encombrent encore la physiologie et la pathologie !

Peu à peu d'ailleurs les faits se chargèrent de prouver combien les censeurs prudents avaient vu juste.

Laissons de côté les faits accessoires. Deux ordres de faits principaux déposent contre l'emploi de la méthode des extraits d'organes.

La première série comprend les expériences desquelles il résulte que, dans un grand nombre

(1) G. Marañon. *Las glándulas de secreción interna y las enfermedades de la nutrición*, un vol. in-8°, 2e édit., Madrid, 1916, p. 7. Déclaration d'autant plus surprenante d'ailleurs que, quelques lignes plus bas, l'auteur reconnaît que le problème de la fonction endocrine « est beaucoup plus complexe que nous ne sommes amenés à le croire par les expériences faites avec les grossiers extraits d'organes » (« ... en realidad, el problema de la función endocrina, para cada glándula, es mucho más complejo de lo que inducen a crear los experimentos hechos con los groseros extractos de órganos »). C'est ici que Marañon a raison.

de cas, les extraits d'organes ne manifestent une action physiologique que si on les injecte à doses élevées; souvent ces doses représentent en poids non seulement la masse totale des organes d'où proviennent les extraits, mais même plusieurs de ces organes.

Aldo Patta, après avoir expérimenté avec les extraits de thyroïdes, de parathyroïdes, de testicules, d'ovaires, d'hypophyse, a signalé l'importance de ce fait (1). D'autres l'ont observé, mais sans en avoir été frappés. Dans un mémoire que j'ai publié avec Quinquaud en 1914, nous l'avons également noté (2); on y peut voir que la substance de toute une glande, la thyroïde par exemple, ne suffit pas pour produire un effet; il y faut la matière de deux ou trois organes. Cette observation s'applique encore mieux, si c'est possible, aux actions thérapeutiques. Ainsi Ch. Fiessinger remarque qu'une hypophyse de bœuf pèse en moyenne 2 gr. 20; que le lobe antérieur pèse 1 gr. 80 et le postérieur 0 gr. 10; que, pour une médication avec le lobe postérieur, il faut employer par jour les hypophyses de trois bœufs, soit 0 gr. 30, et conséquem-

(1) Aldo Patta. Contributo critico e sperimentale allo studio dell' azione degli estratti di organi nella funzione circolatoria. *Arch. di farmacologia sperimentale e sc. affini*, 1906, V, p. 188-215 et 576-605, et 1907, VI, p. 80-119.

(2) E. Gley et Alf. Quinquaud. Contribution à l'étude des interrelations humorales. Action de l'extrait thyroïdien et en général des extraits d'organes sur la sécrétion surrénale. *Arch. internat. de physiol.*, 1914, XIV, p. 152-174.

ment qu'on a besoin des organes d'une centaine de bœufs si l'on veut instituer un traitement de quelque durée (1). Est-il admissible, dans ces conditions, qu'il s'agisse là d'une action spécifique? Ne s'agit-il pas plutôt d'une action pharmacologique? On objectera peut-être que, quand une glande sécrète activement, il arrive qu'elle produise un poids de matière égal à son propre poids. Par exemple, on a vu que, par l'excitation de la corde du tympan au moyen de courants sinusoïdaux durant dix heures consécutives, une glande sous-maxillaire de chien, pesant environ 7 à 10 grammes, a sécrété au bout de ce temps 210 cc. (2). Mais dans cette production de substance très supérieure à la masse même de l'organe producteur, il n'y a qu'une apparence ; c'est un cas qui s'observe seulement avec les glandes digestives, dont la sécrétion est riche en eau ; c'est le cas particulièrement des glandes salivaires ; et c'est surtout de l'eau qui est ainsi sécrétée. Pour les glandes à sécrétion interne, nous ignorons complètement les quantités de

(1) CH. FIESSINGER. La médication opothérapique (*Journal des Praticiens*, 24 novembre 1917, p. 747).

(2) Voy. M. LAMBERT. La résistance des nerfs à la fatigue. *Thèse* pour le doctorat en médecine, Nancy, 1894.

Dans son *Traité de physiologie comparée des animaux*, 3e édit., t. I, p. 649, Paris, 1886, G. COLIN donne le chiffre de 13 grammes pour le poids des glandes sous-maxillaires. Malheureusement il n'indique pas les poids des animaux qui ont servi à la détermination de ce poids moyen. J'ai moi-même trouvé sur des chiens de 20 à 24 kilos des glandes du poids de 18 à 22 grammes. Dans l'expérience de LAMBERT relatée ci-dessus, le poids de l'animal était de 15 kil. 500.

produit actif qu'elles peuvent livrer en un temps donné; ces quantités d'ailleurs doivent être assez minimes, à en juger par l'activité des produits qui y sont formés. En tout cas, aucune donnée positive ne permet d'établir une relation entre la masse des organes sécréteurs et la quantité du produit actif qu'ils sécrètent. Et puisque nous n'avons aucune notion sur les quantités de produit actif que peuvent livrer à la circulation les glandes endocrines [1], c'est une raison de plus pour estimer la valeur de cette sécrétion d'après l'activité physiologique non pas de l'extrait de l'organe sécréteur, mais seulement de son sang efférent et d'après la même activité, temporairement acquise, du sang de la circulation générale.

La seconde série d'expériences que je voudrais invoquer contre la méthode des extraits d'organes est celle des expériences de tachyphylaxie. J'ai donné ce nom à un phénomène remarquable qui a été découvert et étudié presque simultanément

(1) On peut cependant trouver quelques suggestions ou indications sur ce point dans plusieurs des travaux de David Marine et J. M. Rogoff : The absorption of potassium iodid by the thyroid gland in vivo, following its intravenous injection in constant amounts. *Pharmac. and exper. med.*, août 1916, VIII, p. 439-444; — How rapidly does the intact thyroid gland elaborate its specific iodin containing hormone ? (*Ibid.*, octobre 1916, IX, p. 1-10), et de G. N. Stewart et J. M. Rogoff : The spontaneous liberation of epinephrin from the adrenals (*Ibid.*, septembre 1916, VIII, p. 479-524); — The influence of certain conditions on the rate at which epinephrin is liberated from the adrenals into the blood (*Proceed. of the Soc. for exper. Biol. and Med.*, 1917, XIV, p. 77-79).

en 1911 par Cesa-Bianchi en Italie, par H. Roger, par Ancel, Bouin et M. Lambert, et par Champy et Gley en France, par H. Dold en Allemagne, et qui consiste dans l'immunisation rapide contre la ~~durée~~ dose toxique d'un extrait d'organe, produite par l'injection préalable, quelques minutes auparavant, d'une très petite dose de cet extrait ou de l'extrait toxique d'un autre organe. Partant de ce fait solidement établi, j'ai demandé (1) s'il est possible de considérer, sans plus, comme produits de sécrétion interne les extraits contre les effets duquel l'organisme se protège si rapidement, quel que soit d'ailleurs le mécanisme de cette protection. Une des propriétés caractéristiques d'une sécrétion interne, de celles du moins, trop rares, que nous connaissons vraiment comme telles, est au contraire la répétition quasi indéfinie de son effet. On ne peut d'ailleurs objecter que, dans les expériences de tachyphylaxie, il s'agit de l'action toxique générale des extraits organiques. Ce phénomène de protection rapide s'observe aussi pour des actions physiologiques spéciales de ces extraits, comme l'action sur le cœur (2),

(1) E. Gley. A propos du phénomène de tachyphylaxie (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 28 octobre 1911, LXXI, p. 352); — Les phénomènes de tachyphylaxie et leur signification présente (*Arxivs de l'Institut de Ciencies*, Barcelona, 1912, I, n° 2, p. 11-21); — *Les sécrétions internes*, Paris, 1914, p. 48-51.

(2) G. Étienne et J. Parisot. Action sur l'appareil cardio-vasculaire des injections répétées d'extrait d'hypophyse. Comparaison avec l'action de l'adrénaline. *Arch. de méd. expérim. et*

sur la pression artérielle (1), sur la diurèse (2), sur la contractilité vésicale (3), sur la sécrétion mammaire (4). Tous ces faits nous imposent donc cette idée, qu'on n'a pas le droit de recherches sur l'action physiologique ou thérapeutique des extraits organiques, de conclure à la réalité d'une sécrétion interne de ces organes aux extraits desquels on a reconnu quelque activité. C'est pourtant ce que l'on fait communément, alors que, comme je l'ai dit déjà (5), rien n'autorise à penser que sécrétion interne et propriétés d'extrait organique s'équivalent.

Faut-il s'étonner dès lors que l'emploi presque

d'anat. pathol., 1908, XV, p. 423-437; — J. Salvioli et A. Carraro. Sur la physiologie de l'hypophyse. *Arch. ital. de Biol.*, 1908, XLIX, p. 1-38.

(1) N. H. Howell. The physiological effect of extracts of pituitary body. *Journ. of exper. med.*, 1898, III, p. 215-245; — E. A. Sh. Schafer and Sw. Vincent. The physiological effects of extracts of pituitary body. *Journ. of physiol.*, 1899, XXV, p. 87-97; — H. Roger et O. Josué. Action de l'extrait d'intestin sur la pression artérielle. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 24 février 1906, LVIII, p. 371; — H. Roger. Toxicité des extraits pulmonaires. *Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol.*, 1911, XXIII, p. 37-63; — Chr. Champy et E. Gley. Sur la toxicité des extraits de corps jaune. Immunisation rapide consécutive à l'ingestion de petites doses de ces extraits (tachyphylaxie). *C. R. de la Soc. de Biol.*, 22 juillet 1911, LXXI, p. 159.

(2) E. A. Sh. Schafer and J. T. Herring. The action of pituitary extracts upon the kidney. *Proceedings of the Roy. Soc.*, 1906, LXXI, p. 571.

(3) Von Frankl-Hochwart und Fröhlich. Ueber die Wirkung des Pituitrins. *Wiener klin. Wochens.*, 1909.

(4) E. A. Sh. Schafer and R. Mackenzie. The action of animal extracts on milk secretion. *Proceedings of the Roy. Soc.*, 1911, LXXXIV, p. 16-22.

(5) E. Gley. *Loc. cit.* (*Arxius de l'Institut de Ciencias*, p. 20).

exclusif de cette méthode suspecte des extraits d'organes ait conduit à des suppositions erronées ou tout au moins aventurées, à des généralisations hâtives, à des applications thérapeutiques dont on a déduit sans scrupules des données physiologiques hypothétiques ?

Il ne doit pas s'ensuivre néanmoins de tout cela, je m'empresse de le dire, que tout ce que nous savons des extraits d'organes soit à regarder dorénavant comme sans intérêt et sans valeur. Loin de là. Les travaux dont je parle et dont je critique seulement la signification physiologique ont fait reconnaître en divers extraits des propriétés pharmacodynamiques d'un réel intérêt. Ces propriétés, la médecine, présentement et dans l'avenir, peut toujours les utiliser dans un but thérapeutique. Il est bien clair que, quoi que l'on doive penser par exemple de la sécrétion surrénale, l'adrénaline possède des actions physiologiques remarquables qui justifient complètement son emploi.

Cette réserve faite, il n'en est pas moins opportun de montrer par des exemples la gravité des abus que je viens de signaler. Le simple exposé de l'erreur est utile à la vérité, ne fût-ce que parce qu'il peut empêcher d'errer de nouveau.

Théories aventurées. Généralisations hâtives. — Le mot d'hormone a été employé trop légèrement et du même coup on a étendu abusive-

ment la notion de sécrétion interne. Une preuve saisissante de cette erreur se voit dans la division des glandes endocrines en « hypertensives » et « hypotensives ». De ce que beaucoup d'extraits d'organes ont une action sur la pression artérielle, on a tout de suite conclu que ces organes déversent dans le sang des substances qui ont pour rôle soit d'élever, soit d'abaisser la pression. D'où la théorie que toutes ces glandes agissent normalement sur le tonus artériel et contribuent à régler la tension sanguine, parce qu'elles sécrètent constamment dans le sang deux produits antagonistes, l'un, hypertenseur, l'autre hypotenseur.

Aussi Ch. Livon, en 1899, intitule-t-il sans hésiter son travail sur ce sujet : « Action des glandes à sécrétion interne sur la tension sanguine » ; il n'écrit même pas : Action des extraits de glandes... — Malgré les réserves que j'avais faites cette même année sur ce sujet [1], l'habitude était déjà prise de passer de l'action des extraits à celle des sécrétions proprement dites. Dix ans après, en 1908, Jacques Parisot (de Nancy) publie un livre de 562 pages : *Pression artérielle et glandes à sécrétion interne.* Et tout le livre pour ainsi dire prouve que l'action des extraits est tenue pour identique à l'action de la sécrétion *in vivo.* « L'extrait de foie, dit l'auteur, jouit de propriétés hypotensives, injecté dans les veines d'un animal ; il est logique

(1) *Loc. cit.*, voy. p. 75.

de penser qu'une sécrétion exagérée du foie déverse dans la circulation une quantité plus ou moins abondante de produits hypotenseurs et amène par ce fait même un abaissement de la pression artérielle. » Ce qu'il eût été logique de chercher, c'est si le foie cède normalement au sang une substance à action hypotensive. Même raisonnement au sujet d'une sécrétion interne du rein; comme l'extrait rénal élève la pression artérielle, l'auteur estime que, si la pression est abaissée dans les néphrites aiguës, c'est parce que le rein enlève plus de substance hypotensive. En Allemagne, FALTA soutint aussi cette thèse de l'antagonisme de deux sortes de glandes, hyper et hypotensives, et de telle façon qu'on dut lui rappeler qu'il ignorait même que les extraits de presque tous les organes abaissent la pression artérielle [1]. Aucune preuve donc à l'appui de cette conception. Et, supposé celle-ci admise, encore aurait-il fallu chercher en quelle quantité chaque organe verse dans la circulation son principe actif, les variations de ce principe suivant l'état de l'organe, ce qu'il en advient et ce qu'il advient de la fonction circulatoire quand

[1] Voy. SWALE VINCENT. Recent views as to the function of the adrenal bodies. *Endocrinology*, avril 1917, I, n° 2, p. 140-149). « Falta's book is so extensively used by physicians and students that it is necessary to refer to its extraordinary deficiencies in the sections that bear upon physiological questions. Thus it is pointed out (p. 273) as something significant, not to say extraordinary, that extracts of the glandular portion of the pituitary body lower the blood-pressure. The author... seem to be unaware that extracts of all organs and tissues have a similar action » (p. 146).

est suspendue l'activité de l'organe, comment est éliminée la substance sécrétée. Aldo Patta l'a fait justement remarquer, on était loin, vu toutes ces incertitudes, de la démonstration des rapports qui peuvent exister entre les glandes à sécrétion interne et la fonction circulatoire. On en est plus loin que jamais, aujourd'hui qu'il faut de toute nécessité reconnaître qu'aucune de ces prétendues sécrétions n'a subi l'épreuve du critérium physiologique de toute sécrétion interne.

D'autres hormones n'ont pas été moins légèrement imaginées. Dans mon livre : *Les Sécrétions internes*, en 1914, j'ai démontré combien suspect est cet extrait intestinal que l'on a décoré du nom d'*hormonal.* On n'a pas hésité non plus à parler d'une *hormone prostatique*, quoique, dans ce cas encore, il s'agisse seulement d'expériences faites avec l'extrait de l'organe; l'injection de cet extrait abaisse la pression artérielle et ce fait a suffi pour que l'on attribue à la prostate une influence dépressive sur la circulation.

C'est de suppositions de ce genre qu'est venue l'extension abusive de la notion de sécrétion interne. Reprenant une idée de Brown-Séquard, M. Loeper écrit en 1911 : « A côté des glandes vasculaires proprement dites, toutes les autres glandes apparaissent ou à peu près comme des glandes mixtes, toutes possèdent une sécrétion interne, toutes sécrètent des « hormones » qui

impressionnent les autres appareils et en permettent le fonctionnement synergique (1). » Force est de se demander quels sont les faits qui autorisent ces affirmations. Qu'il y ait là un singulier abus, je le démontrerai par deux exemples seulement, — il ne serait que trop facile de les multiplier, — en considérant les théories que l'on a avancées sur la sécrétion interne de l'estomac et sur une sécrétion interne du rein.

D'après Frouin (1905) et d'après Loeper (1911), le suc gastrique injecté dans les vaisseaux exciterait la sécrétion stomacale. En admettant que le fait soit exact, s'ensuivrait-il que ce fût là un mécanisme normal de la sécrétion gastrique? Le suc gastrique se résorbe-t-il normalement et tel quel? La chose est tout à fait hypothétique. Loeper a invoqué une autre preuve, l'action des macérations totales de muqueuse gastrique sur la sécrétion de l'estomac; « comme la sécrétine duodénale, écrit-il, la sécrétine gastrique est déversée directement dans la circulation sanguine (2) ». C'est là une simple affirmation, sans aucune preuve.

Même insuffisance en ce qui concerne la sécrétion interne des reins. J'ai déjà dit que rien ne prouve que le rein, en tant que glande endocrine, à supposer qu'il fonctionne comme telle, sécrète une

(1) M. Lœper. La sécrétion interne de l'estomac. *La Semaine médicale*, 3 mai 1911, p. 205.
(2) *Loc. cit.*, p. 205.

substance hypertensive. Mais on a été beaucoup plus loin et on a attribué à cette substance hypothétique un effet stimulateur sur le rein lui-même. « MEYER et d'autres, dit LEGUEU en 1912, en injectant l'extrait rénal, à doses peu élevées et discontinues, ont mis en relief ses effets stimulateurs sur le rein [1]. » Or, jamais ED. MEYER, que je sache, n'a fait pareille démonstration; il n'a injecté d'extrait rénal qu'à des animaux ayant subi la néphrectomie double. LEGUEU n'en conclut pas moins : « Il est donc possible, vraisemblable, que c'est cette sécrétion qui entretient, règle et répartit l'activité compensatrice et parfois alternante des deux reins. Ce serait donc une hormone qui réglerait dans notre appareil l'association fonctionnelle de ces organes. » Tout cela est hypothétique.

Plus hypothétique encore se montre la notion de l'action « homo-stimulatrice » des hormones qu'on a essayé de répandre [2]. On a même parlé à ce propos d' « homo-stimulines ». On avance qu'une glande est en état de moindre fonctionnement; le moyen est simple de remédier à cette insuffisance; il suffit d'injecter pendant plus ou moins longtemps de petites quantités d'extrait de cette même glande; bientôt l'organe est revenu à son état normal. On peut se demander si cette théorie, produite à

(1) F. LEGUEU. *La Presse médicale*, 16 novembre 1912, p. 952.

(2) Voy. par exemple L. HALLION. Les hormones. *La Presse médicale*, 18 mai 1912, p. 433-436.

l'époque où l'opothérapie battait son plein, n'a pas été inspirée par des intérêts thérapeutiques. Il semble qu'elle soit d'abord issue d'observations de CAUSSADE, d'ailleurs très sommaires, sur l'hypertrophie des surrénales consécutive à des injections répétées d'extrait surrénal chez le cobaye (1). Mais on n'a pas tenu compte des observations contraires, telles que celles de SW. VINCENT (2); d'autre part, ELLIOTT (3), puis BORBERG (4) ont constaté que les injections d'adrénaline ne font pas varier le contenu en adrénaline des surrénales; et, dans des expériences très soignées faites dans le laboratoire du professeur LAFAYETTE MENDEL (de New-Haven), KURIYAMA vient encore de constater que les injections répétées d'adrénaline ne modifient ni le poids ni le contenu en adrénaline des surrénales (5). Que pèsent les observations incomplètes et sommaires de CAUSSADE en face de tous ces faits? Et quelles autres données a-t-on invo-

(1) G. CAUSSADE. Sur les effets de l'injection sous-cutanée d'extrait de capsules surrénales chez les animaux. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 18 janvier 1896, XLVIII, p. 67-68.

(2) SW. VINCENT. On the general physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. *Journ. of physiol.*, 1897, XXII, p. 111-120.

(3) T. R. ELLIOTT. The action of adrenalin. *Journ. of physiol.*, 1905, XXXII, p. 401-467.

(4) N. C. BORBERG. Das chromaffine Gewebe. Nebennieren Untersuchungen. *Skandin. Arch. f. Physiol.*, 1913, XXVIII, p. 81.

(5) SHIGENOBU KURIYAMA. The adrenals in relation to carbohydrate metabolism. III. The epinephrine content of the adrenals in various experimental conditions. *Journ. of biological Chemistry*, 1918, XXXIV, p. 299-319.

quées en faveur de l'action « homo-stimulatrice » et « homo-restauratrice » des hormones?

Applications thérapeutiques hasardeuses. Abus de l'opothérapie. — Les applications thérapeutiques de ces notions fausses ou aventurées sont naturellement hasardeuses. J'ai déjà mentionné tout à l'heure l' « hormonal »; c'est ici le lieu de rappeler que ce produit peut n'être pas sans danger. Que d'autres l'on pourrait citer! Que d'applications proposées sans fondement expérimental!

Voici, par exemple, les femmes qui, pendant la grossesse, présentent des troubles de la nutrition, des vomissements, de la pigmentation cutanée; d'après R. Robinson [1], elles seraient en insuffisance surrénale; or, ce médecin a constaté que quinze femmes en cet état avaient toutes mis une fille au monde et il propose de donner de l'adrénaline aux femmes chez lesquelles s'observent ces accidents, afin qu'elles aient un enfant du sexe diffé-

[1] R. Robinson. Sur les rapports des glandes surrénales avec l'état de gravidité et sur l'efficacité de l'emploi de l'adrénaline dans les vomissements incoercibles de la grossesse. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 24 avril 1911, CLII, p. 1118-1120. — L'auteur donne l'explication (?) suivante : « La pigmentation de la peau, les vomissements rebelles, la lassitude qu'on observe dans la maladie d'Addison se rencontrent également dans certains cas de gravidité... On peut interpréter ces manifestations par la théorie suivante : les produits des surrénales et des glandes génitales se neutralisent à l'état normal, mais lorsque l'un des deux producteurs est en activité, l'autre succombera fatalement, à moins d'une suppléance de la part d'un organe vicariant. »

rent (1). Combien de femmes cependant ont engendré des filles sans jamais avoir présenté le moindre signe de cette prétendue insuffisance surrénale ! Un autre médecin professe la même opinion que le précédent; il cite deux femmes dont les « petits » symptômes d'insuffisance surrénale ont été améliorés par l'opothérapie surrénale et il ajoute : « Ces notions... laissent entrevoir la possibilité de favoriser au choix la procréation d'un garçon ou d'une fille par des traitements opothérapiques quand le rôle de chacune des sécrétions internes sera bien déterminé (2). » Je n'ai rien lu, depuis que ces lignes ont été écrites, et n'ai rien appris qui pût donner à penser que la procréation des sexes eût été réalisée par le traitement surrénal ou par quelque autre médication similaire.

Convient-il d'insister sur toute cette opothé-

(1) Je n'exagère nullement la pensée de l'auteur. Voici, en effet, comment il s'exprime dans sa seconde note sur le même sujet (Programme d'études sur la question de la détermination du sexe. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 22 mai 1911, CLII, p. 1407-1408) : «..... Chez quinze femmes présentant les signes évidents d'insuffisance des glandes surrénales, nous trouvons comme produit de fécondation quinze filles. Voilà un fait qui élucide les ténèbres de la causalité du sexe (*sic !*). » Et il conclut un peu plus loin : « Puisque la femme qui présente des troubles de nutrition, des vomissements, de la pigmentation, etc., est un être infériorisé par ses capsules surrénales, et que cette femme donne naissance quinze fois sur quinze (d'après nos observations) à une fille, il n'y a qu'un moyen de produire un sexe différent : c'est l'opothérapie à l'adrénaline. »

(2) JULES REGNAULT. L'opothérapie surrénale dans les vomissements de la grossesse. Rôle des sécrétions internes dans la détermination du sexe. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 22 mai 1911, CLII, p. 1408-1410.

rapie? Que dirait-on alors du traitement du rachitisme par les extraits de moelle osseuse, de diverses dermatoses par les extraits de peau, de l'asthénie par les extraits de muscles, de la neurasthénie par l'extrait prostatique, de la paralysie générale par l'extrait de substance grise cérébrale, du paludisme par l'extrait de rate, etc.? Et l'on emploie communément tous ces extraits par la voie gastrique, alors que la preuve n'a nullement été administrée qu'ils sont efficaces par cette voie. Pareille preuve n'a en effet été fournie que pour l'extrait thyroïdien. En présence de tels abus, on ne peut s'empêcher de se rappeler les pratiques bizarres de la thérapeutique de l'Antiquité et du Moyen-Age, cette ancienne organothérapie, fantaisiste toujours, grossière souvent et même immonde, à propos de laquelle un thérapeute français, peu suspect cependant de rigueur envers l'opothérapie, écrivait : « Les extravagances de certaines pratiques finirent par discréditer tous les médicaments animaux, même les plus utiles. L'opothérapie sombra ainsi dans le ridicule et l'oubli [1]. » Si les errements qui ont motivé ce jugement sévère ne sont plus possibles, d'autres se sont produits, on l'a vu, à coup sûr moins grossiers, mais non moins répréhensibles peut-être au point de vue de la logique et des saines méthodes scientifiques.

[1] P. Carnot. *Médicaments animaux. Opothérapie,* un vol. in-8 de 602 p., Paris, J.-B. Baillière et Fils, 1911 ; voy. p. 2.

En tout cas les excès dans lesquels, depuis la diffusion des premiers résultats expérimentaux obtenus sur les fonctions des glandes endocrines, sont tombés tant de médecins, suffiraient à prouver, ce me semble, combien j'ai raison de combattre l'emploi de la méthode des extraits d'organes dans l'étude des sécrétions internes. Je ne puis me reprocher ni l'énergie ni la persévérance que j'y apporte, en voyant que, malgré tout, on persiste à se servir de ce procédé de recherche, aussi facile que trompeur. Que de temps et de travail qui pourraient être mieux et plus utilement employés !

Il semble cependant qu'une réaction soit commencée. J'ai rappelé plus haut (1) que déjà SWALE VINCENT, dans un livre très répandu dans les pays de langue anglaise, et BIEDL, dans un ouvrage non moins répandu en Allemagne et qui a d'ailleurs été traduit en anglais, ont condamné, comme moi, la méthode des extraits d'organes. SWALE VINCENT, depuis, n'a pas cessé de la réprouver; et maintenant il n'hésite même pas à montrer toutes les incertitudes qui se rencontrent dans la théorie des sécrétions internes, ces incertitudes que, pour ma part, j'attribue surtout à la méthode défectueuse que je critique; dans l'étude qu'il a publiée récemment, « The newest hormone », et que j'ai eu l'occasion de citer déjà (2), il ne craint pas de déclarer

(1) Voy. p. 75.
(2) Voy. p. 76.

que « les vues courantes sur toute la question des sécrétions internes réclament une critique sévère. Il n'est pas de branche de la physiologie qui présente un fouillis de tant d'hypothèses vagues, non démontrées et dans beaucoup de cas indémontrables. La terminologie devient excessivement compliquée et on rencontre un mot nouvellement forgé presque chaque mois. Le terme d'hormone est dans la bouche de tout le monde, mais combien peu nous savons sur ces corps ! » (1). En France quelques médecins ne laissent pas d'avoir été frappés par mon argumentation. Ainsi J. Camus et G. Roussy, étudiant la polyurie dite hypophysaire, critiquent, en s'appuyant sur mon rapport au Congrès de médecine à Londres en 1913, l'idée de la spécificité absolue des extraits d'organes, et écrivent : « Quant à l'action thérapeutique des extraits d'hypophyse, si souvent invoquée, disent-ils, elle n'est pas *obligatoirement spécifique* et ne peut servir, à notre avis, à prouver que le diabète insipide relève d'une insuffisance fonctionnelle de l'hypophyse...

» Bien des extraits organiques, injectés brusque-

(1) « Current views on the whole subject of internal secretion demand a severely critical investigation. There is no branch of physiology littered with to many vague, unproved, and in many cases unprovable hypotheses. The terminology is becoming inordinately complicated, and one meets with a newly coined word every few months. The term « hormone » is in everybody's mouth, yet how little do we know about these bodies. » *Endocrinology*, oct.-décembre 1918, II, p. 426.

ment dans les veines, font tomber la pression artérielle, vomir les animaux et rendent le sang incoagulable; il est invraisemblable que le rôle normal des organes qui ont fourni ces extraits soit de maintenir la pression basse et de faire vomir les animaux, etc.

» Pour en revenir à l'hypophyse, ses extraits font contracter l'utérus, c'est un point acquis, mais si l'extrait d'hypophyse de bœuf ou de taureau possède cette propriété, on est plutôt gêné si on essaye de tirer de ce fait une conclusion quelconque touchant le rôle normal de cette glande chez le bœuf ou le taureau ! L'argument thérapeutique nous apparaît ainsi quelque peu simpliste [1]. »

Un praticien très connu, CH. FIESSINGER, entreprend une révision des actions thérapeutiques des extraits d'organes et, s'inspirant de mon livre sur les sécrétions internes et fort de sa grande expérience clinique, réprouve les indications incertaines, les « opothérapies douteuses », qu'il dénombre [2]. J'ai cité tout à l'heure [3] sa réflexion humouristique au sujet de la médication hypophysaire. Toutes ces pratiques d'une thérapeutique mal fondée prêtent d'ailleurs à des réflexions de ce genre,

(1) J. CAMUS et G. ROUSSY. Diabète insipide et polyurie dite hypophysaire. *La Presse médicale,* 8 juillet 1914, p. 517-521; voy. p. 518.

(2) CH. FIESSINGER. La médication opothérapique. *Journal des Praticiens,* 19 novembre, 24 novembre et 1er décembre 1917, p. 729-732, 745-748, 761-763.

(3) Voy. p. 79.

témoin celle de J. Camus et G. Roussy que je viens de rapporter, témoin celle qui suit, dans le fascicule que j'ai déjà cité d'*Endocrinology* (1), l'analyse d'un travail de Lœper, Beuzard et Wagner (2) sur « la dyspepsie surrénale » : « Il faut rappeler, est-il dit, que la démonstration de l'activité pharmacodynamique de l'épinéphrine, dans quelque cas que ce soit, ne prouve pas plus l'étiologie surrénale que l'effet bien connu de la cascara ne prouve que la constipation est due à un *hypocascarisme* (3). » Là-dessus, l'auteur de cette remarque renvoie au travail que nous avons publié, Quinquaud et moi, sur la fonction surrénale dans le *Journal de physiologie et de pathologie générale*, en 1918; c'est le travail qui a été analysé dans la leçon précédente. Si la raillerie se met de la partie, nous aurons bientôt cause gagnée.

II

Méthode rationnelle d'étude des hormones

L'étude positive des hormones ne peut plus se concevoir autrement que comme l'étude des propriétés physiologiques du sang veineux des glandes et, secondairement, mais non moins nécessaire-

(1) *Endocrinology*, octobre-décembre 1918, II, p. 469.
(2) *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux* (Paris), 1917.
(3) « It should be remembered that the demonstration of pharmacodynamic activity of epinephrin in any given case no more proves its suprarenal etiology than does the well known effect of cascara prove that constipation is due to « hypocascarism ».

ment, du sang artériel auquel ces propriétés sont pour un temps transférées.

Etant donné ce critérium et puisque, comme je l'ai montré dans la leçon précédente, l'adrénaline doit être dépossédée de son rôle d'hormone, il n'existe plus actuellement qu'une seule hormone, au sens propre de ce mot, satisfaisant à la condition physiologique qui permet de tenir un produit de sécrétion pour hormonique; c'est la sécrétine.

Tous les physiologistes connaissent l'expérience de Bayliss et Starling (1902) sur l'excitation de la sécrétion pancréatique par les extraits acides de muqueuse duodéno-jéjunale. Cette action fut tout de suite rapportée à une sécrétion interne de la muqueuse. En réalité, les expérimentateurs anglais n'avaient fourni aucune preuve directe à l'appui de leur opinion, qu'ils exprimaient en ces termes : « A chemical sympathy between different organs has often been assumed..., but we believe that this is the first case in which direct experimental proof has been afforded of such a relationship [1]. » Telle était donc à cette époque la force de la croyance en l'identité des extraits d'organes et des sécrétions internes que des physiologistes tels que Bayliss et Starling n'ont pas vu sur-le-champ l'insuffisance de leur démonstration. Ce n'est que

[1] W. M. Bayliss and E. H. Starling. On the causation of the so-called « peripheral reflex secretion » of the pancreas. *Proceedings of the Royal Soc.*, 23 janvier 1902, LXIX, p. 352-353.

quelques mois plus tard, dans leur mémoire du *Journal of physiology*, paru la même année 1902 (1), que, par une expérience qu'ils qualifient de « cruciale » (2), ils ont prouvé la réalité d'une relation d'ordre chimique entre deux organes; c'est l'expérience qui consistait à isoler un segment du jéjunum en le liant à ses deux extrémités et à l'énerver, puis à injecter dans ce segment, qui ne communiquait plus désormais avec l'organisme que par ses vaisseaux, une solution d'acide chlorhydrique; la sécrétion pancréatique qui se produisit alors était aussi marquée que celle que l'on observe à la suite de l'injection intra-duodénale de la même solution; c'est donc qu'il s'était formé dans cette portion d'intestin quelque chose qui, passant par le sang, était arrivé jusqu'au pancréas. De fait, WERTHEIMER, toujours dans cette même année 1902, isolant un segment du jéjunum sur un chien et plaçant une canule dans le confluent commun des veines de ce segment, recueillit le sang veineux qui s'écoulait de la canule après introduction dans l'anse intestinale d'une substance irritante, le réinjecta dans le système circulatoire du même animal et, dans ces conditions, en constata plusieurs fois l'action sur la

(1) W. M. BAYLISS and E. H. STARLING. The mechanism of pancreatic secretion. *Journ. of physiol.*, 1902, XXVIII, p. 325-353.
(2) *Loc. cit.*, p. 330.

sécrétion pancréatique; c'est avec l'essence de moutarde ou le chloral comme excitants qu'il eut ce résultat; trois fois, au contraire, la solution acide, l'excitant normal, fut sans effet [1]. Mais au début de l'année suivante, un jeune physiologiste français, mort depuis très prématurément, FLEIG (de Montpellier), réussit à provoquer la sécrétion pancréatique par injection à un animal du sang veineux provenant d'une anse intestinale d'un autre chien dans laquelle il avait introduit une solution d'acide chlorhydrique [2]. Or, en même temps, ENRIQUEZ et HALLION obtenaient le même effet en transfusant dans une veine jugulaire d'un chien, porteur d'une fistule pancréatique, partie du sang carotidien d'un autre chien dans le duodénum duquel ils venaient d'injecter la solution acide [3]. La démonstration était donc complète : la sécrétine se trouve dans le sang efférent de l'in-

(1) E. WERTHEIMER. Sur le mode d'association fonctionnelle du pancréas avec l'intestin. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 3 mai 1902, LIV, p. 474-476.

(2) C. FLEIG. Sécrétine et acide dans la sécrétion pancréatique *C. R. de la Soc. de Biol.*, 7 mars 1903, LV, p. 293-296; — Action de l'acide et action de la sécrétine dans la sécrétion pancréatique. *Arch. générales de méd.*, 16 juin 1903, CXCI, p. 1473-1494; avec 22 figures.

(3) ENRIQUEZ et HALLION. Réflexe acide de Pavloff et sécrétine : mécanisme humoral commun. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 14 février 1903, LV, p. 233-234). — Quelque brève que soit cette note, les auteurs en avaient parfaitement compris la signification, puisqu'au début ils font remarquer qu'« il n'était pas établi qu'une injection d'acide dans le duodénum s'accompagnait d'une pénétration de sécrétine dans le sang ». A la vérité, ils oubliaient, ce disant, l'expérience « cruciale » de BAYLISS et STARLING rapportée plus haut. Il faut convenir que, dans le cas de la sécrétine, la preuve du pas-

testin, dans la cavité duquel a agi un liquide acide, et passe ensuite dans le sang de la circulation générale. Mais ce qui prouve combien peu s'imposa la signification de ce dernier fait et comme on fut loin d'y voir la condition nécessaire de la fonction de sécrétion interne, c'est que l'un des auteurs de l'expérience précitée, une dizaine d'années plus tard [1], dans un article sur les hormones en général, en même temps qu'il déclare avec raison qu'une substance trouvée dans un extrait de tissu, « n'est une hormone que si elle passe dans le sang normalement, par sécrétion interne, en sorte qu'elle aille influencer au loin des mécanismes physiologiques », se contente, citant l'adrénaline comme hormone, de rappeler qu'il a été établi « par diverses expériences que le sang qui sort des capsules est plus riche en adrénaline que le sang qui y pénétre [2]; aussi la sécrétion interne de cette substance est-elle générale-

sage de cet agent dans le sang veineux de l'intestin (Bayliss et Starling, Fleig) était suffisante pour que l'on admît qu'il y a là sécrétion interne, puisque l'on savait, d'autre part, que la sécrétion pancréatique se produit quand on injecte une solution acide dans la cavité duodénale ou jéjunale; si, dans cette condition dont on a eu soin d'exclure toute action nerveuse, il y a sécrétion, c'est qu'un produit excito-sécréteur arrive au pancréas, et il ne peut y arriver que par la voie sanguine.

(1) Voy. L. Hallion. Les hormones. *La Presse médicale*, 18 mai 1912, p. 433-436.

(2) L'auteur a voulu assurément parler du sang artériel général, car la disposition des artérioles qui se rendent aux surrénales est telle, on le sait, qu'il est impossible de songer à y prélever du sang. D'ailleurs, le sang aortique ne contient pas d'adrénaline (voyez p. 59).

ment admise. » C'était d'ailleurs, à cette époque, et c'est encore l'opinion acceptée. Et l'on a vu dans la précédente leçon son peu de fondement; l'opinion de tous était due à une erreur de méthode : on avait négligé de rechercher le sort de l'adrénaline au delà des veines surrénales. Chose plus digne de remarque encore : l'auteur de cet article est l'un des physiologistes qui, en France, ont le plus étudié l'action des extraits d'organes en considérant ceux-ci, implicitement ou explicitement, comme des produits de sécrétion interne.

Quoi qu'il en soit advenu d'ailleurs par la suite, il reste que la preuve de l'origine et du mode d'action de la sécrétine a été donnée. Origine et mécanisme sont d'ordre humoral. Il s'agit bien ici d'un excitant chimique, il s'agit bien d'une hormone.

Voilà l'exemple à invoquer pour qu'il soit fait, pour les autres hormones supposées, le même travail, sans lequel leur existence reste ou hypothétique ou tout au moins incomplètement établie. Ainsi, qu'il y ait une hormone provoquant la sécrétion lactée, le fait n'est guère douteux; MIRONOFF n'a-t-il pas montré que, chez la chèvre, après la section de tous les nerfs de la glande mammaire, celle-ci s'hypertrophie néanmoins lors de la mise-bas et sécrète comme sur un animal normal (1);

(1) M. MIRONOFF. De l'influence du système nerveux sur le fonctionnement des glandes mammaires. *Arch. des sciences biol.* (Pétrograd), 1895, III, p. 353-380.

et Ribbert n'a-t-il pas vu la sécrétion d'une mamelle, transplantée sous la peau du pavillon de l'oreille, sur une femelle de cobaye, sécrétion qui commença quand cette femelle fécondée eut mis bas (1)? et K. Basch n'a-t-il pas réussi la même expérience sur la chienne (2)? et, chez la femme, n'a-t-on pas constaté le développement et la sécrétion des mamelles de Josepha Blazek, quand sa sœur pygopage Rosa devint grosse et eut accouché (3)? Mais l'origine de cette substance galactogène n'est pas déterminée sûrement. Si l'on accepte la manière de voir d'Ancel et Bouin, si l'on admet que cette substance provient de la glande myométriale de l'utérus (4), il y a lieu d'essayer l'action du sang efférent de l'utérus d'une femelle en lac-

(1) H. Ribbert. Ueber Transplantation von Ovarium, Hoden und Mamma. *Archiv f. Entw.-Mech.*, VII, p. 688-709. Ribbert n'a réussi cette expérience qu'une seule fois.

(2) Karl Basch. Ueber experimentelle Milchauslösung und über das Verhalten der Milchabsonderung bei den zusammengewachsenen Schwestern Blazek. *B. med. Wochens.*, 26 mai 1910, XXXVI, p. 987-990. — C'est sur la peau du dos du même animal que Basch transplanta une mamelle de chienne en lactation; sur cette chienne redevenue grosse, la mamelle transplantée se développa comme celle laissée en place et pourvue de ses nerfs. Basch croit que ce développement est causé par des excitants qui proviennent de l'ovaire fécondé, tandis que le déclenchement de la sécrétion lactée serait dû à des excitants d'origine placentaire.

(3) Voy. C. Trunecek. L'accouchement du pygopage Rosa-Josepha Blazek. *Semaine médicale*, 18 mai 1910, p. 229. Voyez aussi l'article cité ci-dessus de Karl Basch.

(4) A. Bouin et P. Ancel. Sur l'évolution de la glande mammaire pendant la gestation. Déterminisme de la phase glandulaire gravidique. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 27 janvier 1912, LXXII, p. 129-131; — A propos de la glande myométriale. *Ibid.*, 14 décembre 1912, LXXIII, p. 637-639.

tation sur la glande mammaire. L'expérience pourrait être d'autant plus probante que l'on aurait la contre-épreuve toute prête, par l'essai des propriétés du sang veineux utérin de femelles aux différentes périodes de leur vie sexuelle.

Beaucoup moins sûre est l'existence d'une hormone hypophysaire. On sait aujourd'hui que les différentes parties constitutives de l'hypophyse ont des fonctions distinctes; le lobe antérieur ou glandulaire, s'il n'est pas indispensable à la vie, exercerait une grande influence sur la croissance et spécialement sur le développement du squelette; la partie intermédiaire et le lobe postérieur produiraient une hormone agissant sur le cœur, sur la pression artérielle, sur les muscles lisses et sur quelques sécrétions, celles du suc gastrique, du lait, de l'urine. MURRAY n'a pas hésité à écrire : « These hormones have been shown... to control the contractility and tone of plain muscular fibres. They stimulate the constrictor muscles of the arteries, uterus, bladder and intestine, and they increase the secretion of the kidney and mammary gland. » Ainsi, l' « hypophysine » surpasserait en importance l'adrénaline elle-même ! Mais toutes les expériences sur lesquelles on prétend établir ce rôle du lobe postérieur ont été faites uniquement avec des extraits

(1) G. R. MURRAY. The use of hormones in medicine. *The Practitioner*, février 1915, XCIV, p. 260-267; voy. p. 264.

d'hypophyse. Est-il possible de leur concéder encore la valeur qu'on leur a indûment attribuée?

III

Méthode rationnelle d'étude des harmozones

Comme les hormones, les harmozones doivent répondre à la condition physiologique des sécrétions internes. C'est le cas de quelques-unes.

Dans la classification des glandes endocrines et de leurs produits de sécrétion que j'ai donnée en 1913 [1], j'ai distingué parmi les harmozones des substances servant aux échanges nutritifs, des substances servant au maintien du milieu intérieur et enfin des substances morphogénétiques.

Le produit de la sécrétion interne du pancréas est une substance de la première catégorie, puisqu'elle commande un processus d'assimilation; si l'organisme en est privé, le sucre passe en excès dans le sang et de là dans les urines, l'hyperglycémie entraînant le diabète, soit parce qu'il n'est plus détruit en quantité suffisante (théorie de la glycolyse de R. Lépine, dès 1889 et années suivantes) [2], soit parce que le foie a perdu son aptitude à l'emmagasiner sous forme de glycogène (théorie de

[1] E. Gley. Classification des glandes à sécrétion interne et des produits qu'elles sécrètent. *La Presse médicale*, 23 juillet 1913, p. 605. Voy. aussi *Les sécrétions internes*, Paris, 1914, p. 70-72.

[2] Cf. le grand ouvrage de R. Lépine. *Le diabète sucré*, un vol. grand in-8° de xv-704 pages; Paris, F. Alcan, 1909.

GLEY (1) et de LAFON (2), 1906), soit par tout autre mécanisme. Quoi qu'il en soit, c'est bien par une sécrétion interne que le pancréas exerce cette influence assimilatrice sur la glycose et donc régulatrice de la glycémie normale. Ce rôle ne pouvait être qu'inféré à la suite des expériences d'extirpation de l'organe (1889-1892). C'est seulement en 1908-1909 que les expériences de parabiose sur le chien, dues à FORSCHBACH (3), et en 1909 et 1912 celles de circulation croisée entre chien diabétique et chien normal, dues à HÉDON (4), montrèrent que la substance d'origine pancréatique et par laquelle est régi le métabolisme des sucres, est vraiment déversée dans le sang. FORSCHBACH n'avait-il pas vu, en effet, que, si l'on enlève le pancréas à un chien, préalablement réuni à un autre chien par les sutures appropriées, la glycosurie qui se produit chez cet animal reste très faible durant le temps qu'il est en symbiose avec son conjoint? C'est donc que la substance

(1) E. GLEY. A propos du diabète pancréatique. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 29 décembre 1906, LVIII, p. 715-717.

(2) G. LAFON. Recherches expérimentales sur le diabète et sur la glycogénie. *Thèse* de doctorat en médecine, Toulouse, 1906.

(3) J. FORSCHBACH. Zur Pathogenese des Pankreasdiabetes. *Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak.*, 1909, LX, p. 131-153.

(4) E. HÉDON. Sur la sécrétion interne du pancréas. *Revue de médecine*, 1910, XXX, p. 617-630; — Sur la sécrétion interne du pancréas et la pathogénie du diabète pancréatique (effets de la transfusion du sang sur le diabète). *Arch. internat. de physiol.*, 1913, XIII, 4-53; — Sur la sécrétion interne du pancréas et la pathogénèse du diabète pancréatique (expériences de transfusion). *Ibid.*, 1913, XIII, p. 255-288.

sécrétée par le pancréas de l'un de ces deux animaux avait passé dans le sang de l'autre, de celui qui, privé de cet organe, devenait diabétique. La preuve fournie par Hédon est encore plus directe. Dans ses recherches de circulation croisée, il constate une diminution de la glycosurie chez le chien diabétique à la suite du mélange du sang de cet animal avec le sang du chien normal, à la condition que ce mélange se fasse pendant plusieurs heures. De même, il observe que la transfusion du sang veineux pancréatique d'un chien normal dans une veine de la circulation générale d'un chien diabétique réduit considérablement l'excrétion du sucre chez ce dernier. A la vérité, dans toutes ces expériences, celles de Forschbach aussi bien que celles de Hédon, on n'observe que la diminution, et non la suppression, du trouble nutritif. Il n'importe; c'est le sens du phénomène qui est caractéristique. D'ailleurs, l'on ne peut guère supposer que la sécrétion interne d'un pancréas soit insuffisante pour deux animaux, d'après tout ce que nous savons, de par les expériences d'extirpation presque totale, de l'activité d'un produit fourni par un minime fragment de cette glande; il convient en outre de remarquer que nous ignorons les conditions dans lesquelles la glande doit se trouver pour que sa sécrétion interne se fasse normalement; et il est possible que ces conditions, chez des animaux en parabiose ou dans le

cas de circulation croisée, soient réalisées incomplètement. On peut donc admettre que la fonction endocrine du pancréas a été démontrée. Seulement, il semble que des expériences sur ce sujet on n'ait retenu que le fait. La question de méthode qui y est attachée n'éveilla pas l'attention.

Il en alla de même avec les recherches sur la fonction anticoagulante du foie. La substance qui maintient le milieu intérieur dans sa forme liquide nécessaire, en s'opposant à la coagulation du sang, est d'origine hépatique; on la désigne communément aujourd'hui sous le nom d'*antithrombine*. Après que G. FANO eût découvert en 1882 (1) que, sous l'influence d'une injection de peptone, le sang de l'animal qui a reçu cette injection acquiert la propriété de rendre incoagulable le sang d'un autre animal, d'où l'on peut inférer qu'il s'est formé dans l'organisme du premier une substance anticoagulante, après que GLEY et PACHON eurent fait voir en 1895-1896 (2) que cette

(1) G. FANO. Das Verhalten des Peptons und Tryptons gegen Blut und Lymphe. *Arch. f. Physiol.*, 1881, S. 277-296; — De la substance qui empêche la coagulation du sang et de la lymphe lorsqu'ils contiennent de la peptone. *Arch. italiennes de biologie*, 1882, II, p. 146.

(2) E. GLEY et V. PACHON. Du rôle du foie dans l'action anticoagulante de la peptone. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 26 août 1895, CXXI, p. 383; — Influence des variations de la circulation lymphatique intra-hépatique sur l'action anticoagulante de la peptone. *Arch. de physiol.*, 1895, 5e série, VII, p. 711-718; — Influence de l'extirpation du foie sur l'action anticoagulante de la peptone. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 23 novembre 1895, XLVII, 741; — Influence du foie sur l'action anticoagulante de la peptone. *Ibid.*, 23 mai 1896, XLVIII, p. 523; — Recherches concernant l'in-

substance est formée dans le foie et que DELEZENNE à son tour en 1896 (1) l'eût trouvée dans le sang des veines sus-hépatiques, par le rapprochement les unes des autres de ces diverses données expérimentales la démonstration était fournie d'une sécrétion interne et de son passage dans le sang général. Mais pendant longtemps personne ne vit les faits sous ce jour. Et aujourd'hui encore, BIEDL ne rattache pas cette nouvelle fonction hépatique aux sécrétions internes; dans son livre bien connu *Innere Sekretion*, il n'en parle même pas. Tel était sans doute l'intérêt de toutes les questions relatives à la coagulation du sang et à son mécanisme que l'attention était uniquement fixée sur ce point. C'est en 1899 seulement que pour la première fois, ce me semble, la fonction anticoagulante du foie fut rangée parmi les fonctions des glandes à sécrétion interne (2). Je suis resté fidèle à cette manière de voir en attribuant cette fonction du foie, dès la première édition de mon *Traité de physiologie* (3) et, bien entendu, dans les éditions

fluence du foie sur l'action anticoagulante des injections intraveineuses de peptone. *Arch. de physiol.*, 1896, 5e série, VIII, p. 715-723.

(1) C. DELEZENNE. Formation d'une substance anticoagulante par circulation artificielle de peptone à travers le foie. *Arch. de physiol.*, 1896, 5e série, VIII, p. 655-668.

(2) Voy. E. GLEY. La Société de Biologie de 1849 à 1900. Rapport présenté à la séance du cinquantenaire de la Société. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 27 décembre 1899, LI, p. 1011-1080; voy. p. 1054, et *Essais de philosophie et d'histoire de la biologie*, Paris, Masson et Cie, 1900, p. 257-258.

(3) E GLEY. *Traité élémentaire de physiologie*, Paris, J.-B. Baillière et Fils, 1re édit., 1907, p. 577 et 596.

suivantes, au *foie sanguin* que j'ai distingué et séparé du *foie biliaire.*

Dans la classification des glandes à sécrétion interne que j'ai donnée en 1913, j'ai considéré le foie comme une telle glande sous les trois rapports de sa fonction glycémique, de sa fonction uréopoiétique et de sa fonction anticoagulante (1). En 1912, DOYON écrit que le sang circulant peut perdre la propriété de se coaguler par suite de « la présence dans le sang d'un excès de sécrétion interne anticoagulante : l'antithrombine (2). »

De telles preuves directes font malheureusement défaut pour les substances à action morphogène, celles qui, de provenance thyroïdienne surtout et hypophysaire et peut-être aussi thymique, servent à la constitution du squelette, celles qui, de provenance thyroïdienne, servent au développement du système nerveux central et des glandes génitales, celles qui, provenant de la glande interstitielle du testicule ou du corps jaune, servent au développement du tractus génital. Comment alors ont pu être établies toutes ces données si neuves et si intéressantes, quelques lacunes qu'elles présentent encore? Il a fallu pour cela recourir à une méthode

(1) E. GLEY. Classification des glandes à sécrétion interne et des produits qu'elles sécrètent (*Presse médicale,* 23 juillet 1913, p. 605) et *Les sécrétions internes,* Paris, 1914, p. 70-72.

(2) M. DOYON. Rapports du foie avec la coagulation du sang. *Journ. de physiol. et de pathol. générale,* 1912, XIV, p. 229-240.

de convergence. Comme je l'ai dit déjà [1], pour pouvoir admettre une fonction de sécrétion interne, il est nécessaire, à défaut de la preuve chimique et de la double preuve physiologique, que les phénomènes de déficit, constatés à la suite de l'extirpation d'un organe donné, réalisent un syndrome parfaitement caractérisé, et il est nécessaire que l'administration régulière d'extrait de cet organe et de ce seul extrait, ou la greffe, ou la transplantation atténue ou fasse disparaître ce syndrome. La concordance constante de ces deux séries de faits est suffisamment probante. C'est cette concordance que l'on a observée dans les études sur la fonction thyroïdienne et sur la glande génitale mâle [2]; mais c'est celle aussi qui n'a encore été obtenue avec la même précision ni dans les recherches sur l'hypophyse ni surtout dans les recherches sur le thymus.

Convient-il néanmoins de se déclarer satisfait en ce qui concerne la thyroïde et la glande interstitielle et les corps jaunes? Assurément non. Personne ne niera que, si l'on pouvait recueillir en quantité suffisante du sang thyroïdien actif, il serait très intéressant d'y déceler les propriétés que manifeste l'extrait de thyroïde sur le développement du système osseux ou du cerveau et que de

(1) Voy. E. Gley. Relations entre les organes à sécrétion interne et les troubles de ces sécrétions. *Rapport au XVIIe Congrès intern. de Méd.*, Londres, 1913.
(2) Voy. p. 138.

ces investigations il sortirait des éclaircissements précieux. Et on ne le niera pas non plus pour le sang revenant des testicules et qui contient sans doute les produits élaborés par les cellules interstitielles. J'ai déjà proposé un moyen de reconnaître si le sang veineux thyroïdien manifeste des propriétés morphogènes, moyen difficile à mettre en pratique assurément, mais possible; on sait que l'on peut obtenir assez aisément des lapins présentant des troubles trophiques cutanés et un état général qui rappellent le myxœdème (E. Gley, 1891-1892 et années suivantes); « the only conclusive test, which would be actually practicable, ai-je dit, would consist in the treatment of myxœdematous animals, not with thyroid extract, but by injections of thyroid venous blood » (1). « La seule épreuve sûre, actuellement applicable, consisterait à soumettre des animaux myxœdémateux non pas au traitement par l'extrait thyroïdien, mais à un traitement par des injections de sang veineux thyroïdien » (2). On aurait un matériel d'épreuve plus considérable et les expériences seraient plus simples si on avait recours à l'expérience si claire de Gudernatsch (3) (1912) sur

(1) E. Gley. The theory of internal secretion : its history and developpment. *The Practitioner*, janvier 1915, XCIV, p. 2-15; voy. p. 15.

(2) E. Gley. Comment s'est formée et comment a évolué la notion de sécrétion interne. *Rev. générale des sciences*, 30 juin 1915, XXVI, p. 368-374; voy. p. 374.

(3) J. F. Gudernatsch. Feeding experiments on tadpoles I. The influence of specific organs given as food on growth and

l'influence de l'alimentation thyroïdienne sur le développement des têtards de grenouilles, en remplaçant le tissu thyroïdien par une préparation de sang de la thyroïde (sang desséché par exemple). — Des recherches analogues peuvent être imaginées pour étudier les actions du sang des testicules.

C'est, il me semble, un devoir que de conseiller aux chercheurs de s'engager dans cette voie, féconde et sûre. Voie sûre et féconde, en effet, parce qu'elle est la seule vraiment physiologique.

differentiations. A contribution to the knowledge of organs with internal secretion. *Archiv f. Entwicklungsmechanik,* 1912, XXXV, p. 457.

QUATRIEME LEÇON

LES RÉSULTATS ESSENTIELS DE L'ÉTUDE DES SÉCRÉTIONS INTERNES. UNE RÉVOLUTION EN BIOLOGIE

Encore que la question des sécrétions internes non seulement soit toujours à l'étude, mais même, comme je crois l'avoir montré dans les deux leçons précédentes, soit en pleine évolution, on peut dégager des connaissances déjà acquises un ensemble de résultats d'un haut intérêt.

A côté des résultats d'un grand intérêt pour la physiologie, puisque sur divers chapitres de cette science il a été apporté un ensemble de données tout à fait nouvelles, d'autres apparaissent, plus importants encore, car la biologie générale y trouve des enseignements neufs et d'inestimable valeur. Ce sont les résultats qui concernent d'abord les excitants humoraux, excitants autogènes, puis les corrélations fonctionnelles humorales et, en troisième lieu, l'influence de quelques produits endocrines sur l'ontogenèse. Telle est la portée biologique des faits relatifs à ces trois questions fondamentales que l'on est en droit de penser qu'il

s'est opéré là une véritable révolution dans nos connaissances. C'est ce que je voudrais montrer.

Je laisserai donc de côté les résultats que j'appellerai partiels des recherches faites sur telle ou telle glande endocrine. Ni les physiologistes ni les médecins n'ignorent que c'est depuis ces recherches que la physiologie a pris connaissance du mécanisme de la sécrétion pancréatique, que la physiologie et la pathologie sont entrées en possession de notions positives sur les fonctions de l'appareil thyroïdien et sur les maladies de cet appareil, qu'elles savent qu'il y a un diabète pancréatique et ce qu'est ce diabète, etc. Quelle que soit l'importance de ce groupe de faits positifs, il s'agit ici de bien autre chose. Il s'agit d'un ensemble de vues nouvelles. C'est donc sur les résultats généraux, les idées issues des faits, que je voudrais insister. Essai d'autant plus intéressant qu'il peut permettre de prévoir, pour autant que l'on est à même de prévoir en une science mouvante comme est la physiologie, les résultats que l'on peut attendre encore des recherches d'endocrinologie.

I

Les causes chimiques des fonctionnements organiques. Les excitants humoraux

Avant l'étude des sécrétions internes, qu'est-ce que l'on savait des causes qui mettent en jeu les fonctionnements organiques ?

D'une façon générale, c'était un sujet dont on parlait fort peu. Il y avait à cela une bonne raison. Les connaissances des physiologistes sur ce sujet étaient très restreintes, exception faite des données relatives à l'influence du système nerveux sur les activités fonctionnelles. On ne cherchait en effet de renseignements que du côté du système nerveux. On croyait, et bien des physiologistes peut-être croient encore, que, du moment où l'on a découvert à l'origine d'un phénomène fonctionnel une action nerveuse, on a rendu compte de ce phénomène.

Une distinction fondamentale est cependant à faire ici. Beaucoup d'actes fonctionnels se produisent à la suite d'excitations sensibles. Ainsi les mouvements réflexes des muscles du squelette sont commandés par des excitations sensorielles, cutanées, auditives, visuelles, l'équilibration est régie par des sensations spéciales, les mouvements rythmiques de la respiration sont régis en partie par des excitations de nerfs sensibles; il en est souvent de même pour les mouvements des muscles de la vie organique : ce sont des excitations sensitives qui déclanchent cette succession de mouvements divers qu'est la déglutition; la sensation de distension commande, en grande partie du moins, l'évacuation des réservoirs musculaires, tels que l'estomac, le gros intestin, la vessie; dans ce même domaine des fonctions organiques, il y a des sécrétions qui ont

été à juste titre dénommées psychiques, ce qui indique suffisamment leur origine, la sécrétion salivaire, la sécrétion gastrique; celle de la sueur et l'excrétion du lait sont également commandées par des phénomènes de sensibilité; tout un important mécanisme, la régulation de la chaleur, dépend aussi pour partie d'actions sensitives. Et à ces exemples, quelque nombreux qu'ils soient, d'autres pourraient être ajoutés. Dans tous ces cas on connaît et les nerfs qui mettent en jeu ces divers mouvements ou ces sécrétions et les influences sous lesquelles ils sont incités à agir; ces influences sont toujours des stimulations de terminaisons sensibles ou de filets nerveux sensitifs par des excitants appropriés qui ont été déterminés. — Mais il y a des actes fonctionnels, comme les mouvements du cœur en beaucoup de circonstances, dont on sait seulement qu'ils sont sous la dépendance du système nerveux. Or, ceci n'explique rien, tant qu'on ignore par quels excitants ce système nerveux a été stimulé. La détermination de l'excitation qui provoque un phénomène n'explique pas à elle seule ce phénomène; il faut surtout connaître la cause de l'excitation, c'est-à-dire l'excitant. Comme tous les éléments organiques, les éléments nerveux n'agissent que sous l'influence d'excitants; montrer qu'un mécanisme donné, l'accélération du cœur par exemple, est commandé par le système nerveux, ce n'est que la partie la plus aisée de la tâche

du physiologiste; celui-ci doit ensuite et doit surtout rechercher comment se met à fonctionner le mécanisme exploré. C'est là la recherche des excitants, recherche féconde parce qu'elle aboutit à la connaissance des causes (1). — On voit donc la raison de la distinction que j'établis entre les actions nerveuses. Les unes se produisent à la suite d'excitations nerveuses sensibles; ainsi l'excitation des filets du trijumeau commande des mouvements respiratoires, les impressions thermiques provoquent la sécrétion sudorale, etc.; ce sont, en somme, toutes les actions réflexes. Des autres on ne sait rien dire, sinon qu'elles sont nerveuses; on ne connaît que le fait d'un fonctionnement organique dépendant de telle ou telle partie du système nerveux; mais quelle est la cause provocatrice de l'activité de cette partie? Tant que l'on n'a pas déterminé cette cause, rien n'est expliqué.

Or, nous avons appris à connaître quelques-unes des causes sous l'influence desquelles des parties déterminées du système nerveux central ou péri-

(1) J'ai déjà signalé l'importance de ce point de vue; voy. E. Gley : Rapport sur la physiologie pathologique du myxœdème (*XIIe Congrès internat. de Méd.*, Moscou, 1897) et Les relations actuelles entre la physiologie et la pathologie de la glande thyroïde (*Revue générale des sciences*, 15 janvier 1898, IX, p. 13-22; p. 19); — Les sciences biologiques et la biologie générale (*Revue scientifique*, 2 janvier 1909, XLVII, p. 1-11; p. 9); — Le néo-vitalisme et la physiologie générale (*Ibid.*, 4 mars 1911, XLIX, p. 257-265; voy. p. 260).

phérique entrent en action et provoquent un fonctionnement organique.

L'une de ces causes est connue déjà d'ancienne date; c'est l'anhydride carbonique, produit de déchet; mais son rôle physiologique n'a été pleinement compris que du jour où d'autres causes semblables ont été découvertes. J'ai montré en 1911 et surtout en 1913 (1) pourquoi l'anhydride carbonique ne saurait être considéré comme une véritable hormone; c'est le type de ce que j'ai appelé les « parhormones »; car c'est un produit de déchet destiné à être excrété et qui, en passant dans le sang, joue accessoirement le rôle d'excitant, ce n'est pas un produit de sécrétion spécialisé; il convient de réserver le nom d'hormones aux produits glandulaires spécifiques (2). Une augmentation de la quantité d'anhydride carbonique présent dans le sang suffit pour que le centre nerveux bulbaire qui commande aux nerfs moteurs des muscles respiratoires entre en activité : les mouvements respiratoires prennent tout de suite plus d'ampleur et de fréquence; l'anhydride carbonique est donc un excitant du bulbe; et on tient là une des causes de la mise en jeu de la fonction

(1) E. Gley. Le néo-vitalisme et la physiologie générale (*Rev. scientifique*, 4 mars 1911, p. 257-265); — Relations entre les organes à sécrétions internes et les troubles de ces sécrétions (*Rapport présenté au XVIIe Congrès internat. de Méd.*, Londres, 1913).

(2) Voy. de E. Gley le travail cité dans la note précédente (*Revue scientifique*, p. 261).

respiratoire. — Prenons un autre exemple : quand l'acide chlorhydrique sécrété par les glandes stomacales a rendu acide la région pylorique de l'estomac, le pylore s'ouvre ; la conséquence est que l'estomac se vide ; mais alors c'est la région supérieure du duodénum qui devient acide ; et ce fait détermine la fermeture du pylore. On a démontré que l'ouverture et la fermeture de cette porte gastro-intestinale sont les effets d'une action de l'acide chlorhydrique sur les terminaisons sensitives de cette région, action réfléchie sur les nerfs de la musculature pylorique. — Autre cas encore : ce même acide chlorhydrique, arrivant dans le duodénum et jusque dans le jéjunum, met en liberté une substance qui passe dans le sang, la sécrétine, et va exciter les éléments cellulaires du pancréas dont elle provoque la sécrétion. Ainsi a été découverte la cause directe, immédiate, de l'une des sécrétions digestives les plus importantes de l'organisme. — Avec l'action excitante de l'extrait thyroïdien sur les échanges gazeux respiratoires et sur les échanges azotés, contrôlée d'autre part par ce que l'on sait de la diminution de ces échanges dans le cas de suppression ou d'altération de la thyroïde, il est possible qu'on ait affaire à un excitant que l'on pourrait appeler *trophique*, comme je l'ai proposé en 1909 [1], la sécrétine

[1] Cours du Collège de France.

étant le type d'une autre catégorie d'excitants, les excitants *fonctionnels*.

La preuve a donc été largement fournie de l'existence d'excitants humoraux, autogènes, qui agissent sur différents tissus ou organes, soit par l'intermédiaire du système nerveux, dont ils mettent en jeu les fonctions, soit directement. Mis à part le cas de l'anhydride carbonique, rien, avant les études concernant les glandes endocrines, ne laissait soupçonner ce fait. Par cette découverte, les vagues explications d'actions nerveuses autonomes ont été remplacées par des mécanismes précis, parfaitement déterminés. C'est toute une conception nouvelle du fonctionnement organique qui s'est développée.

II

Les corrélations fonctionnelles humorales

La notion des excitants humoraux a engendré celle des corrélations fonctionnelles de nature chimique.

Avant l'ère des glandes endocrines, on croyait que le système nerveux seul était capable d'établir entre les différentes parties de l'organisme la solidarité nécessaire à l'accomplissement synergique de leurs fonctions. « Dans les organismes élevés, disait Claude Bernard en 1867 [1], c'est seule-

[1] In *Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France*, p. 204. — Ces mots sont écrits plus de dix ans après que Claude Bernard lui-même avait trouvé le premier

ment par l'intermédiaire du système nerveux qu'on agit sur la plupart des phénomènes vitaux. » Vingt ans plus tard, la même doctrine s'impose toujours aux physiologistes et François-Franck, par exemple, écrit que « la sensibilité nous apparaît comme l'attribut essentiel de l'être vivant, comme le point de départ de toutes ses réactions et comme leur moyen d'harmonisation » (1). Cette conception était la conséquence naturelle et nécessaire des nombreux faits accumulés sur la physiologie des nerfs et de la moelle depuis le début du XIXe siècle. L'expérience avait montré en effet que, grâce au système nerveux, les différentes parties du corps sont fonctionnellement reliées entre elles et que, par l'intermédiaire des cordons nerveux qui les unissent, elles peuvent agir les unes sur les autres; les nerfs transmettent aux centres les impressions du milieu et transportent du centre à la périphérie les impulsions qui provoquent dans les organes des réactions diverses, motrices, vaso-motrices, glandulaires, inhibitrices; d'autres fibres nerveuses font communiquer entre elles toutes les parties des centres nerveux. Le système nerveux dans son ensemble est donc un appareil de réception et de

cas et un type de sécrétion interne. Ce texte seul suffirait à prouver le bien-fondé de la thèse que j'ai soutenue relativement à l'évolution de la question des sécrétions internes et au rôle respectif de Claude Bernard et de Brown-Séquard dans cette question (voy. en particulier la première de ces leçons, p. 22 et suivantes).

(1) François-Franck. Système nerveux, in *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*, p. 647.

conduction. D'où l'idée qu'il est un appareil d'harmonisation, de coordination, par conséquent de régulation. C'est ainsi que, au début du XIXe siècle déjà, DUCROTAY DE BLAINVILLE l'appelait le grand harmonisateur des fonctions de l'organisme. En termes plus explicites, FRANÇOIS-FRANCK dit qu'il « reçoit, transmet, réfléchit, perçoit les impressions et règle les réactions en les adaptant à certaines fins » ([1]). Jusqu'à nos jours, les interrelations organiques, les corrélations fonctionnelles, apparaissaient à tout le monde comme étant l'apanage exclusif du système nerveux. Quand on ne découvrait pas le phénomène de sensibilité qui devait être le *primum movens* d'une stimulation nerveuse provoquant le fonctionnement de quelque organe, on le supposait.

On peut se demander si ce n'est pas en raison de cet état d'esprit, de cette conviction invétérée des physiologistes, que l'on a admis si aisément le pouvoir réflexe des ganglions du système sympathique. De cette croyance trop absolue sont venues sans doute les conclusions des recherches de PAVLOFF concernant le mécanisme de l'action du suc gastrique acide sur la sécrétion pancréatique et sans doute aussi les idées de WERTHEIMER et LEPAGE sur la dépendance de cette sécrétion par rapport à des réflexes ganglionnaires supposés. PAVLOFF en effet attribuait la

([1]) FRANÇOIS-FRANCK. *Loc. cit.*

sécrétion pancréatique à l'excitation des terminaisons périphériques des nerfs centripètes de la muqueuse duodénale par l'acide chlorhydrique du suc gastrique, excitation qui se transmettait aux nerfs sécréteurs du pancréas. Et, de leur côté, avec quelle patience WERTHEIMER et LEPAGE ne se sont-ils pas attachés à déterminer le trajet de ce réflexe? Ayant constaté, après de nombreuses et laborieuses expériences, d'abord que la destruction de la moelle combinée à la section des pneumogastriques et des sympathiques n'empêche pas les solutions acides injectées dans l'intestin de provoquer la sécrétion du pancréas, ils pensèrent que les ganglions abdominaux du sympathique sont les centres du réflexe sécréteur; puis, ayant vu que ce réflexe se manifeste encore malgré l'ablation des ganglions solaires, malgré la section des plexus cœliaque et mésentérique supérieur jointe à celle des pneumogastriques et des cordons thoraciques du sympathique, force leur fut d'admettre que les cellules ganglionnaires éparses dans le pancréas jouent aussi le rôle de centres d'action réflexe; quant aux expériences dans lesquelles ils avaient trouvé que la sécrétion continue à se produire après la suppression apparente de toutes les connexions nerveuses entre l'intestin et le pancréas, ils en repoussèrent la valeur, supposant que dans ces cas l'énervation n'avait pas été complète. C'est justement ce fait de la persistance de la sécrétion

en dépit de la destruction de toutes les voies nerveuses pancréatico-intestinales qui orienta les recherches de Bayliss et Starling dans une tout autre voie et leur fit chercher un mécanisme humoral là où l'on voulait toujours voir un mécanisme nerveux. Il n'est pas sans intérêt de remarquer ici que, vers 1900, les physiologistes anglais, à la suite des recherches de Gaskell et surtout de Langley et sous l'influence des idées issues des expériences de ce dernier, ne reconnaissaient plus aux ganglions sympathiques ce rôle de centres réflexes qui leur était encore attribué ailleurs et peut-être en France plus particulièrement. Et ainsi il me semble que Wertheimer a été pour ainsi dire maintenu par une force irrésistible dans le dogme de la toute-puissance du système nerveux, en dépit des faits qui l'entraînaient vers une autre idée. Comment s'étonner d'ailleurs de la persistance de cette idée du rôle exclusif du système nerveux quand, il y a quelques années, en 1910, Grasset écrivait encore : « On comprend de plus en plus ce mot de Cuvier : le système nerveux est au fond tout l'animal (1) » ?

Le vrai est que, s'il a pu en effet être considéré comme étant tout, il se trouve maintenant, au contraire, dépossédé de son pouvoir absolu. On a vu qu'il existe des corrélations fonctionnelles indé-

(1) J. Grasset. *Idées médicales*, Paris, Plon, Nourrit et Cie, 1910, p. 232.

pendantes de toute action nerveuse. A côté des corrélations d'origine nerveuse, dont le nombre et par suite l'importance sont considérables, se placent des *corrélations neuro-chimiques* et des *corrélations purement chimiques* ou *humorales*. Telle est la classification que j'ai proposée dans mon cours du Collège de France en 1908-1909, dans une leçon sur le néo-vitalisme, publiée en 1911 (1) et dans mon *Traité de physiologie* (2). Dans ces mêmes publications j'ai indiqué quels sont ces nouveaux rapports de dépendance entre organes et fonctions. Dans les corrélations d'origine humorale, j'ai introduit une distinction que je crois nécessaire. J'ai distingué entre les substances qui provoquent des fonctionnements et celles qui règlent des processus chimiques (voy. p. 35) et particulièrement le développement. Les premières sont les hormones; le type, c'est la substance qui conditionne le mécanisme de la sécrétion pancréatique; sous l'influence d'une hormone aussi se fait la sécrétion lactée. Si solides sont ces relations d'ordre chimique dans le domaine des fonctions digestives, l'adaptation des actes sécrétoires et moteurs gastro-intestinaux est tellement parfaite, comme l'a fait remarquer PI SUÑER (3), que ces actes se déroulent

(1) Citée plus haut, p. 35 et 118.
(2) 1re édition, 1907, p. 1142.
(3) A. PI SUÑER. Coordinaciones y adaptaciones motrices en el apparato digestivo. *Revista de ciencias medicas de Barcelona*, novembre 1908, p. 482.

comme s'ils étaient gouvernés par une volonté consciente. Quant aux substances à action morphogène, qui sont les plus importantes des harmozones et celles qui méritent surtout ce nom, je les ai appelées ainsi pour ne rien préjuger de leur nature. Sont-ce des excitants ? Nous ne connaissons bien comme tels que des excitants de fonctions.

Existerait-il des excitants trophiques (1)? Mais quel serait leur mode d'action? Faciliteraient-ils ou même provoqueraient-ils en vertu d'une action d'ordre catalytique les phénomènes d'assimilation? Détermineraient-ils, par exemple, la fixation des matières minérales dans les tissus en voie de développement? Ou bien apporteraient-ils aux cellules un élément indispensable à leur prolifération? De ce point de vue, faudrait-il les rapprocher de ces acides aminés dont Th. Osborne et Lafayette Mendel ont si bien étudié l'action sur la croissance (2)? Dans notre ignorance présente de ces questions, j'ai jugé préférable, pour désigner ces agents, de me servir d'un mot qui spécifie, non leur nature, mais leur rôle. Car leur action est incon-

(1) Voy. p. 119.

(2) Voy. en particulier de ces auteurs : Amino-acids in nutrition and growth. *The Journ. of biological chemistry*, 1914, XVII, p. 325-349; — The amino-acid minimum for maintenance and growth, as exemplified by further experiments with lysine and tryptophane. *Ibid.*, 1916, XXV, p. 1-12; — The effect of the amino-acid content of the diet on the growth of chickens. *Ibid.*, 1916, XXVI, p. 293-300.

testable. Et ici s'est dévoilé tout un ordre nouveau de connaissances. J'y reviendrai tout à l'heure.

Qu'il s'agisse de ces corrélations humorales commandant à la morphogénie ou des corrélations proprement fonctionnelles, l'importance de ces notions ne saurait être exagérée. Importance physiologique et philosophique. En physiologie, c'est plus qu'un chapitre tout neuf qui s'est ouvert, ce fut l'introduction d'un principe nouveau, le principe des corrélations de nature humorale. Et on sait qu'une thérapeutique en est sortie de toutes pièces. A lui seul, le traitement infaillible du myxœdème et des états crétinoïdes par l'extrait thyroïdien justifierait toutes les espérances qui ont été conçues quand la méthode a fait son apparition. Philosophiquement, au point de vue de la biologie générale, la théorie des corrélations de nature chimique bat fortement en brèche toute doctrine vitaliste, comme je l'ai montré en 1911. Voilà qu'il est établi que la régulation de plusieurs grandes fonctions se fait sans la participation du système nerveux, au moyen de substances qui proviennent du fonctionnement même de certains organes; c'est, comme je le disais il y a déjà vingt ans (1), une auto-régulation. Une substance formée

(1) Voy. E. Gley. Rapport sur la physiologie pathologique du myxœdème. *XIIe Congrès internat. de Méd.*, Moscou, 1897; — Les relations actuelles entre la physiologie et la pathologie de la glande thyroïde. *Rev. générale des sciences*, 15 janvier 1898, IX, p. 13-22.

dans un organe donné est de composition telle qu'elle constitue l'excitant approprié d'un autre organe.

La relation qui s'établit ainsi entre les deux organes considérés est donc purement chimique, c'est-à-dire, au point de vue doctrinal, d'ordre mécanique. La régulation des actes fonctionnels peut donc se faire par des causes chimiques. C'est toute une partie des dernières défenses du vitalisme qui s'est effondrée.

III

Les causes chimiques de la morphogénèse

Cette révolution physiologique s'est complétée par la découverte des actions chimiques morphogènes. Et le changement qui s'est produit ici dans nos idées est peut-être encore plus grand que le précédent. Et je ne sais si la révolution n'est pas surtout ici.

Le grand mystère de la vie a toujours été jusqu'à présent le problème de la croissance [1]. Il a tou-

[1] A. Dastre a qualifié la notion morphogénique de « dernier réduit de la force vitale ». « Les naturalistes, dit-il, ont considéré plus spécialement... la fonction de l'espèce, la génération, le développement et l'évolution... Pour Aristote, c'est la force vitale elle-même qui, dès qu'elle s'introduit dans le corps de l'enfant, en pétrit la chair et la façonne à la forme humaine. Des naturalistes contemporains, comme les Américains C. O. Whitmann et C. Phi-

jours paru et il paraît encore à beaucoup de biologistes que le problème de la formation de l'être ne peut s'expliquer que par une activité innée à l'organisme et préexistant à la forme que ce dernier doit prendre justement sous l'influence de cette activité, quand celle-ci commencera de se manifester, activité qui le rend capable aussi de réparer ses altérations. Ainsi se ferait et se conserverait l'organisme, par le même pouvoir qui coordonne le fonctionnement de tous ses éléments. Car où placer ce pouvoir, sinon dans le système nerveux? Mais cette coordination, nous savons maintenant qu'elle ne provient pas uniquement du système nerveux, qu'elle est en partie purement chimique. Or, il en est de même de la puissance formatrice [1].

lips, ne raisonnent pas autrement. D'autres, comme Blumenbach et Needham au XVIIIe siècle, invoquaient la même divinité sous un autre nom, celui de *nisus formativus*. D'autres enfin se payent de mots : ils parlent d'hérédité, d'adaptation, d'atavisme comme si c'étaient des êtres réels, actifs et efficients, tandis que ce ne sont que des appellations, des noms qui s'appliquent à des collections de faits » (A. DASTRE, *La vie et la mort*, Paris, E. Flammarion, p. 43). — « Dans tout le règne animé, des plus simples microorganismes jusqu'aux êtres de l'organisation la plus complexe, cet impérissable pouvoir de croissance qui, depuis la genèse du premier protoplasma dans l'infini du passé, a créé la structure des débris fossiles des premiers âges aussi bien que notre propre existence, cette capacité de croître est restée comme le plus remarquable phénomène de la nature, la suprême énigme de la vie » (M. RUBNER, *Das Problem der Lebensdauer und seine Beziehung zum Wachstum*, München, 1908, p. 81).

[1] Il est intéressant de noter que CLAUDE BERNARD avait remarqué l'indépendance des phénomènes de développement par rapport au système nerveux. « Le système nerveux, dit-il en 1867 (*Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France*, p. 215), qui chez les êtres élevés est un modificateur si

Cette puissance, que l'on imaginait d'essence mystérieuse et dont le mode d'action était inconnu, se ramène à des forces chimiques; il n'est plus que d'en déterminer la nature exacte et le mécanisme précis. Qu'il existe en effet des substances par l'action desquelles se produit ou se règle la croissance, c'est ce que prouvent les arrêts de développement résultant de la suppression de la glande thyroïde. Je ne dis pas que toute l'ontogénèse se puisse d'ores et déjà expliquer par les propriétés de substances du même genre. Mais que l'on remarque que, jusqu'à présent, en dehors des constatations de formes, des données numériques, des mesures de surface et de volume, on ne savait à peu près rien sur le fond même du problème de la croissance, on ne savait à peu près rien des causes qui amènent la croissance de l'être. Le développement des

puissant de toutes les manifestations vitales, est sans influence directe sur les phénomènes organiques évolutifs... En effet, les phénomènes de développement organique précèdent l'apparition des nerfs. J'ai coupé les nerfs sur des ailes de pigeons naissants, sans empêcher les plumes de pousser... J'ai enlevé le ganglion cervical supérieur chez de jeunes chats et chez de jeunes lapins. L'accroissement de l'oreille n'a pas été modifié. La section du nerf maxillaire inférieur n'empêche pas non plus les dents de pousser, etc. » Inutile d'ajouter que ces remarques furent sans effet sur la direction des recherches physiologiques. Il aurait cependant suffi, pour orienter ces recherches, de réfléchir que, dans la période embryonnaire, alors que le système nerveux n'est pas encore formé, le développement ne peut dépendre d'influences nerveuses et doit être commandé par des actions purement chimiques, par des agents qui circulent de tissu à tissu. On aurait pu penser aussi au développement normal de l'organisme chez les anencéphales.

espèces, la phylogénèse, s'était éclairé. Que d'observations sur la formation des espèces, d'où étaient même sorties des lois, dont quelques-unes sans doute encore discutées, mais toutes intéressantes ! On sait toute l'ampleur qu'a prise la doctrine transformiste. Le développement des individus, au contraire, restait quelque chose de très obscur; rien de plus mystérieux que ses causes. Voici qu'il se dévoile à la lumière des découvertes faites dans le domaine des sécrétions internes. Et ce que, en peu d'années, nous avons déjà appris sur cette question, hier inexistante, autorise les plus belles espérances pour ses progrès futurs.

Nous savons en effet que la formation du squelette tout entier est sous la dépendance de la sécrétion thyroïdienne et peut-être aussi, à certains égards, du thymus; elle ne laisse pas non plus, d'autre part, d'être réglée par la glande génitale mâle et par l'hypophyse, puisque, chez les animaux castrés, il y a allongement des os des membres par persistance des cartilages de conjugaison et que, après la suppression de l'hypophyse, il se produit un accroissement démesuré en longueur et en épaisseur des extrémités, squelette et parties molles. Nous savons aussi que la sécrétion thyroïdienne régit le développement du cerveau et des fonctions cérébrales, même des plus hautes, des fonctions psychiques. Nous savons que les glandes

génitales ne se développent que sous l'influence de la thyroïde et peut-être aussi de l'hypophyse et du thymus. Nous savons que la glande interstitielle du testicule ou les corps jaunes de l'ovaire tiennent sous leur dépendance le développement des caractères sexuels secondaires et en particulier des glandes génitales accessoires et du tractus génital.

Sans doute, bien des points restent à déterminer dans toutes ces questions. Le processus d'ossification est un ensemble de phénomènes complexes, division des cellules cartilagineuses, prolifération de la moelle osseuse, formation d'osséine, formation de calcaire; la sécrétion thyroïdienne agit-elle sur tous ces phénomènes ou sur l'un d'eux seulement et sur lequel? Et ce processus, à en juger par ce qui se passe après la castration ou après la destruction de l'hypophyse, comparativement à ce qui se passe après la thyroïdectomie, est-il réglé à la fois par des substances qui l'activent et par des substances qui le modèrent, des *chalones* (de χαλάω, je relâche), pour emprunter le mot créé par SH. SCHAFER (1)? Pourquoi, d'autre part, faute de quelques centigrammes de matière thyroïdienne, les cellules cérébrales deviennent-elles inaptes à se développer? Quels matériaux nécessaires à leur développement deviennent-elles alors

(1) Voy. EDW. A. SCHAFER. *The endocrine organs*, London, Longmans, Green and C°, 1916, p. 5.

impuissantes à fixer? Tous ces problèmes, dont la solution serait d'un si grand intérêt, doivent être mis à l'étude. Nul doute que cette étude ne nous fasse pénétrer très avant dans la connaissance du mécanisme de l'ontogénèse.

Mais ce ne sont là que des questions de fait, de la plus haute importance, il est vrai. Des questions de méthode aussi se posent. Il faudrait pouvoir déterminer les conditions dans lesquelles se produit l'activité des glandes morphogénétiques. Combien plus vrai en effet à propos de ces glandes ce que j'ai déjà dit à ce sujet des glandes endocrines en général (1)! Nous pouvons bien penser que c'est dans le jeune âge, chez l'être en pleine croissance, que ces organes sont en condition de sécréter le plus activement; encore faudrait-il chercher à savoir à quel moment, sous quelle influence et pour quelle durée, d'une façon continue ou à intervalles plus ou moins éloignés, le sang de ces glandes et le sang général contiennent les substances spécifiques qu'elles doivent y déverser. Quelle œuvre intéressante à entreprendre, par exemple, pour la thyroïde (2)! Une des premières choses à faire, c'est en effet de découvrir ces pro-

(1) Voy. p. 41 et suiv.

(2) On peut déjà trouver quelques données intéressantes sur le fonctionnement de la thyroïde dans des travaux récents de physiologistes américains. Voy. O. T. Manley and David Marine : Studies in thyroid transplantation. I. Data relative to the problem of secretory nerves. *Proceed. of the Soc. for exper. Biol.*

duits à action morphogène dans le sang veineux des glandes qui les élaborent. Reconnaissons que cette démonstration, dans l'état actuel de la technique, paraît bien difficile, sinon impossible, à fournir pour l'hypophyse; mais on peut espérer pouvoir la donner avec le sang veineux thyroïdien et avec le sang qui revient de la glande génitale mâle (1).

Une autre question urgente serait celle des relations possibles entre l'action morphogénétique de la thyroïde, par exemple, et l'action sur la croissance des acides aminés, tels que la lysine, si bien étudiée par Th. Osborne et Lafayette Mendel. Il se peut que ce soient des phénomènes indépendants, mais il se peut aussi qu'il y ait entre ces actions, en apparence similaires, quelque rapport. La détermination de ce rapport, s'il existe, réaliserait à coup sûr un grand progrès dans l'étude de la morphogénèse.

En ce qui concerne les fonctions de la glande génitale mâle, des faits récemment acquis sur son rôle dans la formation des caractères sexuels

and Med., 1914, XII, p. 202-204; — David Marine and H. O. Feiss : The absorption of potassium iodide by perfused thyroid glands and some of the factors modifying it. *Journ. of pharmacol. and exper. med.*, décembre 1915, VII, p. 557-576. Cf. aussi les travaux de D. Marine et Rogoff cités p. 80.

(1) Voy. p. 110-111 et 140.

secondaires [1] illustrent singulièrement les considérations précédentes.

Le point de départ de ces recherches qui ont été effectuées dans mon laboratoire, c'est le fait connu de la dualité morphologique et fonctionnelle du testicule, organe à sécrétion interne qui est en même temps glande endocrine, comme le foie, comme le pancréas. On a admis que, en tant que glande endocrine, il tient sous sa dépendance, du moins chez beaucoup d'animaux, plusieurs des caractères sexuels secondaires et l'activité sexuelle. Il s'agit de le prouver.

Les caractères sexuels primaires étant les glandes génitales elles-mêmes, les caractères secondaires

[1] A. Pézard. Rôle des sécrétions testiculaires dans le déterminisme des caractères sexuels secondaires. *Travaux de la Station physiologique du Collège de France*, 1908-1909, p. 13-15; — Influence de la sécrétion interne testiculaire sur le développement des caractères sexuels secondaires. *Ibid.*, 1910-1911, p. 7-8; — Sur la détermination des caractères sexuels secondaires chez les Gallinacés. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 20 novembre 1911, CLIII, p. 1027, et 29 avril 1912, CLIV, p. 1183; — Rôle d'une sécrétion interne testiculaire dans le développement et le maintien de quelques caractères sexuels secondaires. *Travaux de la Station physiologique du Collège de France*, 1912-1913, p. 8-12; — Recherches histologiques sur le testicule des Gallinacés. *Ibid.*, 1912-1913, p. 16-18; — Développement expérimental des ergots et croissance de la crête chez les femelles des Gallinacés. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 16 février 1914, CLVIII, p. 513-516; — Transformation expérimentale des caractères sexuels secondaires chez les Gallinacés. *Ibid.*, 15 février 1915, CLX, p. 260-263; — Loi numérique de la régression des organes érectiles consécutive à la castration postpubérale des Gallinacés. *Ibid.*, 7 mai 1917, CLXIV, p. 734-736; — Le conditionnement physiologique des caractères sexuels secondaires chez les Oiseaux. *Thèse* pour le doctorat ès sciences naturelles, Paris, 1918; un vol. in-8° de 176 pages.

sont, d'après HUNTER, ceux qui produisent et renforcent la différence entre mâle et femelle. Ils sont de deux sortes, les uns sont intimement liés à la fonction de reproduction : tel est le tractus génital, pénis, prostate, vésicules séminales. Les autres n'ont que peu ou même pas de rapport avec cette fonction; c'est, chez les Mammifères, comme l'homme, la forme du squelette, notamment du bassin osseux, la barbe, la voix; comme le lion, la crinière; comme les herbivores, les canines des mâles ou les cornes; c'est, chez les Oiseaux, la parure des mâles, comme la crête, les barbillons et les oreillons du coq et le camail, les lancettes et les faucilles du plumage, ainsi que les ergots, ou le magnifique plumage des faisans, qui contraste avec la livrée terne et uniforme des femelles. Dans d'autres espèces animales, chez les Batraciens, les Poissons, les Insectes, d'autres particularités ont la même signification.

Dans quelle mesure tous ces caractères dépendent-ils des testicules? Les expériences de castration répondent à la question. L'opération peut être pratiquée soit avant, soit après la puberté.

1° La castration prépubérale a été autrefois pratiquée sur l'homme; elle l'est encore chez les animaux domestiques. Il s'ensuit des effets très nets : l'infantilisme du tractus génital, l'élévation de la taille due à l'allongement des membres par persistance des cartilages de conjugaison, la tendance

à l'obésité, l'abolition de l'instinct génital. Chez les Gallinacés, PÉZARD a vu que la crête, les barbillons et les oreillons, c'est-à-dire le système érectile, ne se développent pas, pas plus que le chant et l'instinct sexuel, mais que le plumage et les ergots, c'est-à-dire les phanères, se développent comme chez des témoins non castrés. C'est là une distinction d'une grande importance, puisqu'elle nous apprend que, parmi les caractères considérés comme sexuels, il en est qui, contrairement à ce que l'on croyait depuis un temps immémorial, n'ont pas cette signification; il faudra donc chercher le mécanisme de leur production. Chose curieuse, chez les poules ovariectomisées, les ergots et le plumage prennent le développement qu'ils ont chez les mâles. Ce ne sont donc point là en réalité des caractères masculins; ce ne sont que des caractères somatiques et c'est leur absence chez la femelle qui constitue un caractère sexuel secondaire féminin, caractère sexuel que l'on pourrait qualifier de négatif. PÉZARD en a conclu que l'ovaire, fonctionnant comme glande à sécrétion interne, empêche normalement l'apparition de ces phanères; l'ovaire sécréterait une substance à action empêchante, une *chalone* (1).

2° PÉZARD a étudié les effets de la castration postpubérale chez les coqs : la crête diminue, s'atrophie, devient farineuse; il en est de même

(1) Voy. p. 132.

des barbillons et oreillons; l'instinct sexuel et le chant disparaissent. Cette régression s'accomplit d'ailleurs suivant une loi géométrique qu'il a parfaitement déterminée.

La contre-épreuve de ces expériences consiste dans des transplantations de testicules dans le péritoine sur des animaux castrés, opération assez pratique parce que le testicule se régénère aisément chez les Oiseaux. Sur des coqs ainsi traités, c'est-à-dire ayant subi la castration suivie de transplantation immédiate de l'organe enlevé, PÉZARD a vu, après que la crête avait diminué et que l'instinct sexuel avait disparu, la vie sexuelle se réveiller au bout d'une quinzaine de jours. A l'autopsie on constatait la présence, à l'endroit où la transplantation avait été effectuée, de nodules de substance testiculaire. Ces expériences confirment celles de STEINACH sur les cobayes et sur les rats [1].

A quels éléments des testicules revient cette action morphogène? Deux histologistes français, ANCEL et P. BOUIN, ont fait voir que le testicule est formé de deux glandes enchevêtrées, l'une

[1] E. STEINACH. Geschlechtstrieb und echte sekundäre Geschlechtsmerkmale als Folge des innersekretorischen Funktion der Keimdrüsen. *Centralbl. f. Physiol.*, 17 septembre 1910, XXIV, p. 551-566; — Umstimmung des Geschlechtscharakters bei Säugetieren durch Austausch der Pubertätsdrüsen. *Ibid.*, 11 novembre 1911, XXV, p. 723-725; — Willkürliche Umwandlung von Säugetiermännchen in Tiere mit ausgeprägt weiblichen Geschlechtscharakteren und weiblicher Psyche. *Archiv f. die ges. Physiol.*, 1912, CXLIV, p. 71.

spermatogène, orientée autour des canalicules déférents, l'autre endocrine, orientée autour des vaisseaux sanguins, dans les espaces interlobulaires. Cette dernière, développée chez l'homme, le taureau, le cheval, est particulièrement volumineuse chez le porc; en raison de la disposition de ses éléments, ANCEL et BOUIN l'ont dénommée *interstitielle* ou *diastématique*. Les recherches expérimentales de ces auteurs sur le cobaye et sur le lapin ont ensuite démontré le rôle de cette glande spéciale; ils ont pu en effet détruire la glande spermatogène en laissant l'interstitielle intacte; et les animaux, chez lesquels cette dernière subsistait seule, conservaient tous les caractères sexuels. Il en est de même chez les animaux cryptorchides, cheval, porc, chez lesquels l'épithélium séminal est dégénéré, alors que l'appareil interstitiel persiste, et qui sont des mâles dans tout le sens du mot. — PÉZARD a réalisé une expérience qui constitue une contre-épreuve et qui est en même temps une preuve directe de cette action de l'interstitielle; il injecte à des coqs châtrés de l'extrait testiculaire de porc cryptorchide, c'est-à-dire en réalité un extrait d'interstitielle pure; la crête et les barbillons, sous l'influence de ces injections, reparaissent, puis le chant et l'instinct sexuel, comme chez les animaux sur lesquels a été transplanté du parenchyme testiculaire. Et ces caractères régressaient avec la cessation des injections.

De tous ces faits on est en droit de conclure qu'il existe réellement une harmozone testiculaire. Nous en avons la preuve histologique et la preuve physiologique indirecte. La preuve chimico-physiologique directe, la démonstration de la présence dans le sang d'une substance à action morphogène ne fait elle-même pas défaut, depuis une expérience de HARMS (1). Celui-ci introduit sous la peau d'une grenouille mâle, à l'époque convenable, au commencement du printemps, ce qui reste du bourrelet copulateur dégénéré d'un autre mâle châtré; or, ce coussinet se développe alors et prend ses caractères histologiques. C'est donc qu'il circule dans le sang, au moment de la reproduction, une substance morphogénétique.

A coup sûr, ces expériences doivent être étendues. Et il importe qu'elles soient effectuées sur des Mammifères. Je ne doute pas que l'on n'arrive à recueillir et à conserver dans des conditions satisfaisantes les quantités de sang testiculaire nécessaires pour que puissent être décisives les expériences établissant la réalité de la sécrétion interne de la glande interstitielle et la production par cette glande de l'harmozone spécifique.

Quels que soient les résultats de ces futures

(1) W. HARMS. Ueber Degeneration und Regeneration der Daumenschwielen und-drüsen bei Rana fusca. *Archiv f. die ges. Physiol.*, 1909, CXXVIII, p. 25; — Hoden-und Ovarialinjektionen bei Rana fusca-Kastraten. *Ibid.*, 1910, CXXXIII, p. 27.

recherches, dès maintenant la fonction de reproduction, c'est-à-dire celle que les philosophes et même beaucoup de biologistes considéraient comme la plus mystérieuse et la moins accessible à l'expérimentation, apparaît comme gouvernée en partie, et en grande partie, par des forces chimiques. C'est sous l'influence de substances, dont la nature est encore indéterminée, mais dont l'action physiologique est connue et sera de mieux en mieux analysée, que se construisent les formes et s'établissent les instincts caractéristiques de la sexualité.

*
* *

En résumé, nous avons déjà pénétré profondément dans la connaissance de la morphogénèse. L'œuvre que pressentait CLAUDE BERNARD et qu'il appelait de tous ses vœux est en voie de réalisation et lui-même, par sa conception des sécrétions internes, il y aura aidé longtemps après sa mort. Telle est la force des idées de génie qu'une fois émises, elles poursuivent d'elles-mêmes leur magnifique chemin. « Les physiologistes, écrivait BERNARD en 1867 [1], n'ont pas même encore entrepris d'une manière sérieuse la recherche expérimentale et scientifique des phénomènes et des conditions organotrophiques... Les lois spé-

[1] *Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France*, p. 127-128.

ciales à la physiologie sont les lois mêmes de l'organisation, et elles embrassent la connaissance exacte des conditions sous l'influence desquelles l'évolution vitale s'accomplit et la matière organisée se crée et se nourrit.

» J'insisterai sur la nécessité de diriger l'investigation physiologique expérimentale sur les phénomènes organotrophiques des êtres vivants, parce qu'on a peut-être aujourd'hui de la tendance à exagérer l'importance de l'étude des phénomènes vitaux d'ordre mécanique et physico-chimiques. » Et il ajoute, en une vision à la vérité un peu trouble de telles investigations (1) : « Il ne nous est donné de modifier l'organisation des êtres vivants qu'indirectement et par l'intermédiaire de la force organotrophique qui lui est propre...

» Ce qui importe au physiologiste, c'est de pouvoir expérimentalement diriger les phénomènes évolutifs de façon à modifier la nutrition de la matière organisée, afin d'arriver par là à changer plus ou moins la durée, l'intensité ou même la nature de ses propriétés vitales. » Combien cette pensée prophétique n'a-t-elle pas été justifiée par ces résultats des recherches sur la fonction thyroïdienne qui ont montré qu'une substance extraite de la thyroïde modifie toute l'évolution

(1) *Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France*, p. 128-129.
(2) *Ibid.*, p. 216.

d'un organisme arrêté dans sa croissance normale! Mais CLAUDE BERNARD a été plus loin encore. Il semble qu'il ait prévu les actions morphogènes. « Nous avons vu, dit-il (2), qu'il y a des excitants nutritifs ou des substances qui agissent différemment sur la nutrition quand elles sont introduites dans le milieu où vivent les éléments organiques. Le sucre, par exemple, est l'excitant nutritif de la levure de bière. Pour les éléments biologiques animaux, la même chose doit exister. Il doit y avoir des excitants spéciaux pour le développement et l'évolution de chacun d'eux. » Cette dernière phrase n'est-elle pas de la prescience? Et je relèverai enfin celle-ci, que l'on pourrait considérer comme l'une des conclusions essentielles de tout ce qui précède : « C'est seulement par le côté des phénomènes organogéniques ou organisateurs que le physiologiste pourra réellement comprendre et régler les fonctions physiologiques du corps vivant (1). »

Or, cette « force organotrophique » que CLAUDE BERNARD, en dépit de son esprit mécaniste et faute de données positives dont il concevait bien la nécessité, mais non la possibilité, en était réduit à invoquer, nous avons pénétré son essence; nous l'avons ramenée à des facteurs chimiques. Nous avons reconnu, en effet, que le pouvoir organotro-

(1) *Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France*, p. 220.

phique est la propriété de substances dont la nature nous échappe, en partie du moins, ainsi que le mode d'action; mais n'est-ce pas déjà beaucoup que d'avoir découvert et analysé leur rôle et d'avoir vu qu'il n'y a là, dans le complexus de ces phénomènes du développement, si mystérieux en apparence et que jugeaient tels les biologistes les plus sagaces et les plus éminents, rien autre chose que des actions chimiques ?

L'étude expérimentale de l'ontogénèse devenue donc possible, grâce aux découvertes récentes de la physiologie, voilà l'immense progrès en voie de réalisation, voilà ce qui s'est produit et se déroule sous nos yeux.

N'est-ce pas là, comme je le disais, une révolution en biologie?

C'est pourquoi il m'a semblé utile, dans cet exposé général de l'état présent de la question des sécrétions internes, d'insister non pas tant sur les faits que sur les idées issues de ces faits. Ces idées, j'avais tâché déjà de les mettre en lumière en 1909, en 1913 et en 1914. Mais plus je les considère, mieux j'en saisis moi-même toute la portée et mieux je puis la faire comprendre à tous et ainsi susciter peut-être à mon tour des travaux qui l'accroîtront encore. Et, profitant de l'occasion qui m'était offerte d'y revenir par ces leçons, j'ai voulu essayer de pénétrer toujours plus avant dans leur signification. « Le vrai savant, a dit Claude

Bernard [1], est celui qui trouve les matériaux de la science et qui cherche en même temps à la construire en déterminant la place des faits et en indiquant la signification qu'ils doivent avoir dans l'édifice scientifique. »

[1] *Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France*, p. 221.

TABLE ALPHABÉTIQUE

TABLE ALPHABÉTIQUE DES AUTEURS

TABLE DES MATIÈRES

IIIe LEÇON

IVe LEÇON

BORDEAUX. — IMPR. GOUNOUILHOU, RUE GUIRAUDE, 11.

